COLLÈGE DE FRANCE. — **E. GLEY** : *Travaux du Laboratoire*, t. II.

SÉCRÉTION PANCRÉATIQUE

PHYSIOLOGIE DE L'APPAREIL THYROÏDIEN

ET AUTRES GLANDES A SÉCRÉTION INTERNE

EXTRAITS D'ORGANES ET TACHYPHYLAXIE

VARIA

PARIS

—

1909-1912


22500922259

SÉCRÉTION PANCRÉATIQUE

PHYSIOLOGIE DE L'APPAREIL THYROIDIEN

ET AUTRES GLANDES A SÉCRÉTION INTERNE

EXTRAITS D'ORGANES ET TACHYPHYLAXIE

VARIA

COLLÈGE DE FRANCE. — **E. GLEY** : *Travaux du Laboratoire*, t. II.

SÉCRÉTION PANCRÉATIQUE

PHYSIOLOGIE DE L'APPAREIL THYROÏDIEN

ET AUTRES GLANDES A SÉCRÉTION INTERNE

EXTRAITS D'ORGANES ET TACHYPHYLAXIE

VARIA

PARIS

—

1909-1912

ONT TRAVAILLÉ AU LABORATOIRE

DE 1909 A 1912

MM.

Dr RAMON CABALLERO (de Buenos-Aires).

Dr LUCIEN CAMUS, chef du service technique de la vaccine à l'Académie de Médecine.

Dr CHRISTIAN CHAMPY, préparateur d'histologie à la Faculté de Médecine.

MAURICE CLÉRET, interne des hôpitaux.

MANSOUR FAHMY (du Caire).

Dr R. GAILLARDOT, préparateur du Laboratoire.

Dr E. GELLÉ, chef des travaux d'anatomie pathologique à la Faculté de Médecine de Lille.

E. GLEY, professeur.

Dr A. LE PLAY, ancien interne des hôpitaux.

A. PÉZARD, agrégé des sciences naturelles, professeur à l'École Colbert.

RENÉ PORAK, interne des hôpitaux.

ALFRED QUINQUAUD, licencié ès sciences naturelles.

Dr A. RICHAUD, professeur agrégé à la Faculté de Médecine.

Dr ROCHON-DUVIGNEAUD, ophtalmologiste des hôpitaux.

G. CLAUDE ROUX, interne des hôpitaux.

J. SERIN, pharmacien de 1re classe.

Dr SOCOR (de Jassy, Roumanie).

TABLE DES MATIÈRES

E. Gley : Les sciences biologiques et la Biologie générale (*Revue scientifique*, 2 janvier 1909, p. 1-11).

— Le néo-vitalisme et la Physiologie générale (*Revue scientifique*, 4 mars 1911, p. 257-265, et *Bulletin de l'Institut général psychologique*, 1911, t. XI, p. 17-34).

— Des modes d'extraction de la sécrétine. Un nouvel excitant de la sécrétion pancréatique (*Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 25 juillet 1910, t. CLII, p. 345).

— Action des extraits salés à chaud de muqueuse gastrique et de muqueuse iléale (*chloruro-urinines*) sur la sécrétion pancréatique (*Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1er avril 1911, t. LXX, p. 519).

— Sur l'antagonisme de l'adrénaline et de la sécrétine (*Ibid.*, 27 mai 1911, t. LXX, p. 866).

— L'adrénaline exerce-t-elle une action antagoniste de celle des albumoses ou de la pilocarpine sur les sécrétions pancréatique et salivaire? (*Ibid.*, 1er juillet 1911, t. LXXI, p. 23).

— Action élective des albumoses sur la sécrétion pancréatique (*Ibid.*, 8 juillet 1911, t. LXXI, p. 82).

— Action des différents solvants de la sécrétine et des excitants de la sécrétion pancréatique, et leur classification physiologique (*Ibid.*, 16 mars 1912, t. LXXII, p. 465).

— Sur les excitants de la sécrétion pancréatique. Classification rationnelle de ces substances (*Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, mai 1912, t. XIV, p. 509-520).

— De l'exophtalmie consécutive à la thyroïdectomie. Présentation d'animaux (*Comptes rendus de la Société de Biologie*, 21 mai 1910, t. LXVIII, p. 858).

— Sur quelques effets de la ligature des artères thyroïdiennes chez le lapin (*Ibid.*, 20 mai 1911, t. LXX, p. 770).

— Sur les accidents de nature diverse consécutifs à la parathyroïdectomie (*Ibid.*, 10 juin 1911, t. LXX, p. 960).

A. Le Play : Sur les rapports entre la thyroïde et les parathyroïdes. Thyroïdectomie après parathyroïdectomie (*Ibid.*, 14 décembre 1912, t. LXXIII, p. 626).

M. Cléret et E. Gley : Ovariectomie et thyro-parathyroïdectomie (*Ibid.*, 29 mars 1911, t. LXX, p. 470).

— Nouvelle note sur les effets de la thyro-parathyroïdectomie après ovariectomie (*Ibid.*, 24 juin 1911, t. LXX, p. 1019).

LISTE D'AUTRES TRAVAUX OU ÉCRITS

NON REPRODUITS DANS CE VOLUME

E. Gley : Glande thyroïde et thymus (*Comptes rendus de la Société de Biologie*, 19 juin 1909, t. LXXI, p. 1017).

— L'antisepsie de la peau par la teinture d'iode en chirurgie expérimentale (*La Presse médicale*, 17 juillet 1909, p. 506).

L. Camus et E. Gley : Contribution à l'étude du mode d'action des substances anti-coagulantes et spécialement des albumoses (*Archivio di fisiologia*, 1909, t. VII, p. 406-410).

E. Gley et V. Pachon : Sur la découverte de la fonction anticoagulante du foie (*Comptes rendus de la Société de Biologie*, 21 mai 1910, t. LXVIII, p. 854).

E. Gley : Les excitants de la sécrétion pancréatique (communication faite au VIIIe Congrès international des physiologistes, Vienne, 27-30 septembre 1910) (*Archivio di fisiologia*, 5 février 1911, t. IX, p. 217).

— Die Albumosen als Erreger der Sekretionen (Bemerkung zur Mittheilung von Dr Leon Asher) (*Zentralbl. f. die ges. Physiol. und Pathol. des Stoffevechsels und Sammelorgan f. die Forschungen auf dem Gebiete der inn. Sekretion*, 1er juin 1911, N.F., t. VI, p. 445).

— La critique scientifique (in *Hommage à Louis Olivier*, grand in-4°, imprimerie Maretheux, Paris, 1911, p. 151-156).

Chr. Champy : Recherches sur l'absorption intestinale et le rôle des mitochondries dans l'absorption et la sécrétion (avec 40 fig. dans le texte et 3 planches) (la partie physiologique seulement a été faite au laboratoire) (*Thèse pour le doctorat en médecine*, Paris, 1911, in-8° de 170 p.).

Maurice Cléret : Etude sur la pathogénie du goitre exophtalmique (*Thèse pour le doctorat en médecine*, Paris, 1911, in-8° de 155 p.).

E. Gley : Le végétarisme et les idées actuelles sur le rôle de la digestion (conférence faite le 15 décembre 1911 dans le grand amphithéâtre de la Faculté de Médecine) (*Bulletin de la Soc. scientifique d'hygiène alimentaire*, 1911, N. S., t. I, n°s 5 et 6, p. 523-538).

F. Legueu et R. Gaillardot : Toxicité générale des extraits de prostate hypertrophiée (*Journal d'Urologie*, 1912, t. II, p. 1-20).

E. Gley : Elie de Cyon (1843-1912) (*Revue générale des Sciences*, 30 décembre 1912, t. XXIII, p. 913-915).

Extrait de la *Revue Scientifique*, 2 janvier 1909, p. 1-11.

LES SCIENCES BIOLOGIQUES

ET

LA BIOLOGIE GÉNÉRALE

Leçon d'ouverture du Cours de Biologie générale, faite au Collège de France, le 8 décembre 1908,

Par **E. GLEY**,

Professeur au Collège de France, Membre de l'Académie de Médecine.

MESSIEURS,

L'un des hommes qui, au siècle dernier, ont répandu sur cette Maison le plus de lustre, dans le livre où sa pensée subtile et forte néanmoins et pénétrante s'est jouée le plus brillamment peut-être au milieu des théories et des imaginations, dans ses merveilleux *Dialogues philosophiques*, Ernest Renan, écrit : « Les spécialités scientifiques sont le grand scandale des gens du monde, comme les généralités sont le scandale des savants. La vérité est, ce me semble, que les spécialités n'ont de sens qu'en vue des généralités, mais que les généralités, à leur tour, ne sont rendues possibles que par les études les plus minutieuses...

« La science est un édifice séculaire qui ne pourra s'élever que par l'accumulation de masses gigantesques... Sur les monuments de Persépolis, on voit les différentes nations tributaires du roi de Perse représentées par un personnage qui porte le costume de son pays et tient entre les mains les productions de sa province pour en faire hommage au souverain... La science, comme toutes les autres faces de l'œuvre humaine, doit être esquissée de cette large manière. Il ne faut pas que les résultats scientifiques soient maigrement et isolément atteints; il faut que le résultat final qui restera dans le domaine de l'esprit humain soit extrait d'un vaste amas de vérités particulières. »

N'est-ce pas là, Messieurs, exprimée en des termes très saisissants et très nobles, l'idée la plus haute et la plus juste du travail scientifique? La tâche définitive, et le devoir, peut-on dire, de toute science serait donc de découvrir, sous la masse des faits rigoureusement observés et des données numériques, les lois qui relient entre eux les principaux groupes des phénomènes dont elle s'occupe et de s'élever alors à une théorie qui en explique la généralité. — A la vérité, le champ de la recherche, dans presque toutes les sciences, et particulièrement dans les sciences de la nature, est encore tellement vaste que l'on est en droit de se demander si toute tentative d'une pareille synthèse n'est pas nécessairement destinée, à l'heure qu'il est, à l'insuccès. Il se peut; mais le dessein, sans compter qu'il est beau, ne saurait manquer d'être fécond. Chaque fois qu'une théorie générale a surgi d'un amas d'observations positives, cette théorie fut génératrice de résultats nouveaux. On vit maintes fois, sans doute, sa vertu s'épuiser; mais ce fut toujours quand, au lieu de suivre docilement les faits et de se modifier conformément aux nouvelles acquisitions, elle prétendit à l'immutabilité, ou bien quand, au lieu de rester appuyée sur les faits, elle voulut, en une ambitieuse ascension, les dépasser. Comme le géant de la fable, la théorie scientifique est fille de la Terre; au fur et à mesure qu'elle perd contact avec la réalité, elle perd de sa force.

La chaire que j'ai l'honneur d'occuper dans cette illustre Maison paraît vouée par son titre même à l'étude des lois les plus générales des phénomènes de la nature organisée et vivante. J'essaierai tout à l'heure de montrer toutes les difficultés de cette entreprise. Le développement des sciences biologiques est devenu tel que celui-là déjà s'est montré hardi qui, parfois, dans le domaine de quelqu'une d'entre elles, s'est efforcé à quelque synthèse partielle de résultats plus ou moins convergents. Si donc l'on vient à penser que, par les tendances de son esprit, manifestées en plusieurs de ses travaux, un homme est digne de tenter systématiquement cette œuvre, c'est à coup sûr l'honorer grandement, mais c'est aussi lui faire un large crédit.

. . . .

Messieurs, le mot de « biologie » ne date guère que d'un siècle; il a été introduit dans la science, en 1802, simultanément par le grand naturaliste français Jean Lamarck et par le physiologiste allemand Gottfried-Reinhold Treviranus; mais il ne s'est répandu que trente ans plus tard, à partir de 1838, lorsqu'il eut été adopté par Auguste

Comte, qui, d'ailleurs, lui donna sa signification propre, distincte de celle du mot physiologie.

Par ce nom nouveau, A. Comte et ses disciples immédiats, Charles Robin[1] en tête, ont entendu désigner la connaissance des lois de l'organisation et de celles suivant lesquelles se manifeste l'activité des êtres organisés, végétaux et animaux. Ils pensaient, conformément au principe posé par Ducrotay de Blainville, en 1822, que ces êtres sont à considérer sous deux grands points de vue, selon qu'ils sont aptes à agir ou qu'ils agissent réellement, c'est-à-dire du point de vue statique et du point de vue dynamique. Du premier, la biologie comprend l'anatomie et la *biotaxie*, celle-ci étant, suivant la définition de Ch. Robin, la science des lois de l'arrangement des êtres en groupes naturels d'après la conformité de leur organisation apparente; c'est ce que nous appelons maintenant de préférence la taxinomie. Du second point de vue, le dynamique, la biologie se divise en physiologie et en *mésologie* ou science des milieux; la physiologie étudie les propriétés des tissus vivants et les fonctions des organes et de cette analyse tire la détermination des lois de ces actions et de leurs relations réciproques; la mésologie considère l'influence du milieu ou des agents extérieurs sur les êtres vivants et celle des êtres vivants sur le milieu et a pour but la connaissance des lois d'après lesquelles s'établissent ces relations entre le milieu et l'activité de ces êtres.

Cette classification n'est pas complète; ni la botanique descriptive, ni la zoologie, ni la pathologie n'y ont trouvé place. Cette place leur est faite par ailleurs, grâce à une distinction que la conception positiviste établissait dans la biologie, en la divisant en *abstraite* et *concrète*. La première est celle qui vient d'être définie; elle a pour objet les données communes à tous les êtres organisés et les lois et les principes que l'on en peut dégager. Quant à la biologie concrète, elle étudie les êtres en particulier ou même seulement une ou plusieurs de leurs parties, aux différents points de vue anatomique, taxinomique, physiologique ou mésologique; et les notions résultant de cette analyse doivent être rapportées aux données communes à tous les êtres (l'un des objets, nous le savons, de la biologie abstraite), et, d'autre part, considérées dans leurs applications aux besoins des individus ou des

1. « Robin exerça son action dans des sens divers et partout laissa la trace de sa puissante originalité. Avec F.-V. Raspail, il fut un des initiateurs de la Parasitologie et de la Chimie biologique. » (A. Giard, *Bull. scientif. de la France et de la Belgique*, 1896, t. XXVI, p. 451.)

sociétés. Par conséquent, la biologie concrète comprend l'*histoire naturelle* tant des végétaux que des animaux, avec toutes leurs subdivisions et avec les technologies qui en dépendent, et l'*histoire non naturelle*, c'est-à-dire l'étude des changements ou des altérations accidentels et plus ou moins durables qui se produisent dans la constitution et dans les actes des êtres organisés, en un mot la pathologie, avec les technologies qui s'y rattachent.

Il n'est pas malaisé de voir que dans cette conception le mot biologie a deux significations différentes. Dans l'une, la biologie désigne l'ensemble des sciences qui s'occupent, sous quelque rapport que ce soit, des êtres organisés, et que nous appelons souvent aujourd'hui les sciences biologiques. Dans l'autre, elle est la connaissance des lois de l'organisation et du fonctionnement des êtres vivants. Il est, sans contredit, commode de conserver le vocable sciences biologiques. Mais il serait bon de conserver au mot biologie son sens primitif, celui sur lequel Ch. Robin, à la suite d'Auguste Comte, a attiré l'attention.

Ce sens premier s'est peu à peu altéré pour deux raisons principales. D'une part, on s'est servi maintes fois indifféremment des mots biologie et physiologie, alors que celle-ci ne doit être considérée que comme étant une partie de celle-là ; ce n'est qu'une maîtresse branche du vaste tronc. D'autre part, et à cause même de cette confusion et parce qu'une expression était pourtant nécessaire qui permît de désigner la recherche des lois des phénomènes que ces diverses sciences étudient, on a été amené à ajouter aux mots d'anatomie, de physiologie, de pathologie, l'épithète de générale ; et l'on distingua aussi, sans crainte de commettre un pléonasme, une biologie générale.

Ici, nouvelle et plus grave confusion. La conception que l'on s'est faite la plupart du temps de l'anatomie ou de la physiologie ou de la pathologie générales me paraît erronée. L'erreur est ancienne, ce qui d'ailleurs n'en atténue pas la gravité, elle remonte à Bichat. Le principal objet de l'*Anatomie générale* de Bichat fut la description des différents tissus simples qui, par leurs assemblages variés, forment tous les organes et que l'on retrouve dans tous avec leurs propriétés caractéristiques. Plus tard, à la notion de *tissu en général* s'ajouta celle d'*élément anatomique* ou de *cellule*, à laquelle Bichat n'avait pu arriver, faute de recherches microscopiques qu'aurait d'ailleurs rendues vaines l'imperfection des instruments à son époque. Dès lors, l'anatomie générale se réduisit à la science des formes des cellules et des tissus, à l'histologie. Il est très vrai que les cellules, étant les éléments

constitutifs de tous les tissus et de tous les organes, sont en ce sens quelque chose de très général. Mais prenons garde que ce qualificatif peut être amphibologique; il s'applique ou bien à une catégorie d'objets ou de phénomènes de nature semblable, c'est-à-dire à une collectivité, ou bien à ce qu'il y a de commun, et partant de général, dans les caractères qui réunissent en une même catégorie telle sorte d'objets ou de phénomènes, c'est-à-dire à une généralité abstraite. Recourons à un exemple. Devra-t-on donner le nom de chimie générale à la chimie des corps simples, sous le prétexte que ces corps se rencontrent dans toutes les combinaisons? La chimie générale, c'est l'étude des propriétés communes à chaque groupe de corps, c'est, en chimie organique, par exemple, l'étude des fonctions et c'est aussi l'étude des conditions qui déterminent les réactions chimiques et des lois de ces réactions (loi des masses, lois des proportions définies et des proportions multiples, principe des substitutions, notion d'équilibre, etc.). Il n'y a pas de raisons pour qu'il en aille autrement de l'anatomie générale. Dans un opuscule un peu confus, mais où souffle l'esprit philosophique, un penseur, qui, pour être resté longtemps méconnu, n'en a pas moins conçu mainte théorie biologique de haute portée, J.-P. Durand (de Gros), a fait une vive, mais juste critique de la doctrine de Bichat. « Par la plus grave des méprises, dit-il, qui ne peut s'expliquer, chez l'illustre physiologiste, que par le manque d'éducation métaphysique (Durand [de Gros] a sans doute voulu dire philosophique), l'idée du rapport catégorique et l'idée du rapport partitif se brouillent dans sa tête; et il est amené par là à cette conséquence monstrueuse..., qui est de voir l'objet de l'anatomie générale dans les tissus, évidemment par la belle raison que les tissus sont *généralement répandus* dans toutes les régions de l'organisme, et de voir celui de l'anatomie spéciale dans les organes et les appareils, sans aucun doute par cette considération admirable que ceux-ci n'occupent individuellement que des portions restreintes et circonscrites du corps[1]! » — « Les deux acceptions très différentes que comporte le qualificatif *général* se confondirent dans son esprit, et de là la plus déplorable des méprises. Remarquant qu'un même tissu forme toutes les parties distinctes d'un système, et entre à la fois dans la formation de nombre d'organes et appareils différents, Bichat vit dans cette extension matérielle du tissu une *généralité*, qui y existe en effet, mais

1. J.-P. Durand (de Gros) : *L'idée et le fait en biologie*. Paris, F. Alcan, 1896, p. 28-29.

qui est du même ordre que celle, par exemple, d'une épidémie générale, ou d'une inondation générale, ce qui s'entend d'un fléau répandu sur tout un pays. Partant de cette considération incomplète, en homme moins versé dans les distinctions subtiles de la logique que dans le maniement du scapel, il a appelé tout bonnement anatomie générale l'anatomie des tissus[1]... »

La méprise de Bichat et de ses continuateurs s'étendit à la physiologie. Les histologistes, successeurs de Bichat, ayant décrit avec précision les éléments constitutifs des tissus et considéré cette étude comme étant l'anatomie générale, la physiologie se qualifia aussi de générale, qui étudiait les propriétés et les modes d'activité de ces éléments répandus dans toutes les parties des organismes, c'est-à-dire des cellules. « L'objet de la physiologie générale, dit Claude Bernard dès les premières pages de son admirable *Rapport sur les progrès et la marche de la physiologie générale en France* (1867), est de déterminer par l'analyse expérimentale les propriétés physiologiques élémentaires des tissus, afin d'en déduire ensuite d'un manière nécessaire l'explication des phénomènes vitaux » (*Rapport*..., p. 5). — Plus loin, il écrit encore : « La physiologie générale est ramenée à être la science des éléments histologiques ou des radicaux de la vie » (*Ibid.*, p. 136), et il va jusqu'à affirmer que « le problème de la physiologie générale se concentre tout entier sur l'élément histologique » (*Ibid.*, p. 226). — Sans doute, dans un autre ouvrage de Cl. Bernard, postérieur d'une dizaine d'années au fameux *Rapport* et non moins célèbre, les *Leçons sur les phénomènes de la vie communs aux animaux et aux végétaux* (Paris, 1878), on peut trouver quelque atténuation à cette conception. « La physiologie générale, dit-il, nous donne la connaissance des conditions générales de la vie qui sont communes à l'universalité des êtres vivants » (*Loc. cit.*, t. I, p. 375). Ici, la pensée de l'illustre physiologiste s'est délivrée de la tradition par laquelle elle s'était laissée enserrer sous l'influence des idées de Bichat. C'est évidemment qu'elle a vu un moment l'étroitesse de cette doctrine, à la suite justement du puissant travail d'analyse auquel elle s'est livrée pour déterminer et classer les phénomènes caractéristiques de la vie et reconnaître les principes directeurs des grands processus communs qu'elle a distingués chez

1. Durand (de Gros), *Loc. cit.*, p. 47. — L'erreur dans laquelle était tombé Bichat avait déjà frappé Auguste Comte, son grand admirateur cependant; et Comte regrette qu'il n'ait pas donné à son anatomie générale le nom d'anatomie élémentaire, anatomie des éléments (*Cours de philosophie positive*, t. III, p. 259).

tous les êtres. Mais ce ne fut bien qu'un moment. Elle retourna vite en arrière. Voici, en effet, ce que Cl. Bernard déclare ensuite : « Il faut bien distinguer les propriétés qui appartiennent aux *éléments* et qu'enseigne la physiologie générale, et les *fonctions* qui appartiennent aux mécanismes et qu'enseigne la physiologie descriptive et comparée » (*Ibid.*, t. I, p. 377). Et il revient tout à fait à l'opinion qu'il a soutenue dans son *Rapport*. « Pour tout dire, la physiologie générale est l'étude des propriétés des éléments anatomiques, de leurs manifestations isolées et des manifestations complexes qui naissent de leur arrangement en organismes plus ou moins élevés.

« C'est pour exprimer cette pensée que j'ai appelé la physiologie actuelle qui se développe sous nos yeux la *physiologie histologique* » (*Ibid.*, t. II, p. 459).

Depuis l'époque où ces *Leçons* de Cl. Bernard ont été publiées, c'est-à-dire depuis trente ans, nos connaissances sur la forme, la reproduction, le développement et les propriétés des cellules se sont à ce point étendues que toute une science est née, la *cytologie*, qui s'est constituée en se séparant de l'histologie. La physiologie cellulaire s'est corrélativement accrue et perfectionnée. Elle n'en a pris que plus de confiance pour se croire toute la physiologie générale. C'est ainsi que l'un des physiologistes allemands contemporains les plus estimés, Max Verworn, intitule sans hésitation *Physiologie générale* un gros ouvrage, d'ailleurs rempli de choses intéressantes, riche d'observations personnelles et d'idées, mais tout entier consacré à l'étude des échanges de matières et de forces dans les cellules, à celle des changements de forme de ces éléments, puis à celle des conditions de leur existence, bref un ouvrage qui n'est qu'une physiologie cellulaire. En tête de la préface, il écrit ces lignes : « La cellule est la partie constituante élémentaire de toute matière vivante et le substratum de tous les phénomènes vitaux élémentaires. Si donc la physiologie a pour tâche l'explication des phénomènes vitaux, il est évident que la physiologie générale ne peut être qu'une physiologie cellulaire[1] ». Même déclaration, presque dans les mêmes termes, tout à la fin du livre (*Ibid.*, p. 650).

Il ne suffit pas, Messieurs, de vous avoir donné les raisons logiques pour lesquelles on ne peut, à mon sens, accepter la réduction de l'ana-

1. MAX VERWORN : *Physiologie générale*, trad. par HÉDON sur la 2e édit. allemande. Paris, Schleicher frères, 1900, p. VII.

tomie et de la physiologie générales à l'anatomie et à la physiologie cellulaires, il faut aussi montrer par des faits que la biologie générale, ou, si vous aimez mieux, la biologie tout court, au sens où l'entendait Ch. Robin et que nous avons vu, déborde le cadre de la biologie cellulaire.

Ce n'est pas que l'anatomie et la physiologie cellulaires ne fournissent, il ne faut jamais négliger de le rappeler, les données les plus précieuses aux théories explicatives qui sont le propre de la biologie générale, à ce point que, sans le développement de ces sciences, la plupart des idées d'ensemble progressivement acquises nous manqueraient encore. La détermination des conditions nécessaires à la vie, conditions extrinsèques ou de milieu, qui sont d'ordre physique et chimique, et conditions intrinsèques, tenant aux propriétés physico-chimiques du protoplasma et du noyau cellulaires, et la détermination des causes qui provoquent les manifestations vitales sont dues à peu près exclusivement à des observations et à des expériences sur les êtres unicellulaires ou sur des organismes très simples. Ainsi, toutes les études cytologiques sont à la base de la biologie générale, elles en forment une des plus solides assises. Il reste néanmoins que la biologie générale est encore quelque chose d'autre. Pour le montrer, le mieux sera de voir quels sont ses problèmes essentiels.

La matière dont sont faits les êtres vivants, quels que soient ceux-ci, présente trois grands caractères: elle se conserve identique à elle-même; elle a la capacité de s'adapter à son milieu; elle se reproduit d'elle-même et se développe suivant une direction déterminée. J'ai choisi ces trois caractères principaux parce que ce choix me permet de distinguer et de classer la plupart des problèmes de la biologie générale.

1° La matière vivante, tant qu'elle vit, reste foncièrement la même dans un être donné. Les physiologistes ont reconnu depuis longtemps déjà que le fonctionnement vital use des substances qui font partie de cette matière. Mais, puisque, en chaque individu, celle-ci dure un temps plus ou moins long, il faut donc qu'elle se régénère. De fait, à chaque instant, elle réalise son autoconservation. Depuis Claude Bernard, la correspondance de ces faits de création et de destruction organiques et leur signification sont classiques. Nous connaissons aussi la consommation de substance liée au fonctionnement des organes et la quantité d'énergie engagée dans ces travaux. Nous connaissons enfin plusieurs des processus qui opèrent la reconstitution des parties usées,

grâce auxquels par conséquent se maintient en son intégrité la matière vivante. Pendant de longues années, la physiologie s'est appliquée avec succès à cette œuvre; et elle en poursuit l'achèvement. Jamais la physiologie cellulaire n'aurait pu montrer que toutes les fonctions vitales sont des modalités diverses de l'énergie. Cette doctrine s'est fondée sur deux grandes découvertes, celle de Lavoisier concernant l'origine de la chaleur animale et celle de Robert Mayer (1845) concernant l'équivalence du travail et de la chaleur. Ainsi les actions vitales sont tombées sous la mesure.

Il est toute une catégorie de phénomènes où se manifeste de la manière la plus saisissante ce résultat des fonctions vitales qui est la conservation de l'identité matérielle des êtres vivants; ce sont les phénomènes dits de *régénération*. Encore que des faits de reproduction d'une patte d'araignée ou de têtard de grenouille, d'une pince d'écrevisse, de la queue d'un lézard, etc., aient été fort anciennement observés, ce n'est que depuis peu qu'une étude méthodique de ces phénomènes a été entreprise, par laquelle on est arrivé à la découverte de quelques-unes de leurs lois.

Si l'on enlève expérimentalement une partie d'un animal, — accident que les traumatismes réalisent souvent dans la nature, — cet animal restaure sa forme au bout de quelque temps, exactement comme un corps, dont la position d'équilibre a été troublée, reprend peu à peu cet équilibre. La comparaison est de Przibram (de Vienne), un des savants qui ont le mieux étudié cette question des régénérations organiques, et elle est exacte; elle a, de plus, le mérite de montrer tout de suite la signification de ces phénomènes, qui ne sont pas autre chose que des phénomènes d'autorégulation. Deux cas principaux peuvent se présenter: ou bien la partie enlevée, une pince d'un crustacé, par exemple, se reproduit simplement, ou bien elle se reproduit, mais plus petite, tandis que la pince symétrique s'hypertrophie, par une sorte de croissance compensatrice (expériences de Przibram). Chose remarquable, ce dernier phénomène fait défaut, si l'on coupe le nerf de la pince qui devait devenir plus volumineuse[1]. D'observations du même genre, faites dès 1889 par J. Lœb, sur une Planaire marine, et d'autres, dues au biologiste allemand Herbst (1900), sur la régénération, chez les crustacés, d'un œil ou, *ad libitum*, d'une antenne à la place de cet œil, suivant que le ganglion optique a été ou non

1. Expériences de E. B. Wilson, *Biological Bulletin*, 1902, t. IV, p. 197.

enlevé en même temps que l'organe, de celles aussi du biologiste américain T. H. Morgan (1901) sur la régénération de la tête du ver de terre, il ressort que la conservation des ganglions nerveux a une influence prédominante sur la régénération des parties attenantes.

A la vérité, on n'a pas expliqué grand'chose quand on a parlé d'influence nerveuse. Comme je l'ai fait observer, il y a déjà longtemps, à propos des rapports entre diverses lésions nerveuses et le diabète, « les altérations du système nerveux ne rendent pas compte, par elles-mêmes, des troubles de la nutrition ; après qu'on les a constatées, il faut rechercher par quel mécanisme elles déterminent ce trouble, et c'est la seconde et la plus difficile et la plus importante partie du problème[1] ». Cette remarque doit être généralisée et s'applique à tous les échanges de matières sur lesquels s'exerce une action du système nerveux. C'est ce que Lœb a certainement compris, qui se demande si les nerfs ne transporteraient pas simplement jusqu'aux tissus avec lesquels ils sont en rapport des substances ayant la propriété d'agir sur la formation des organes. Que ce fait soit possible, que les nerfs puissent être des conducteurs de matières, cela est établi au moins par ce que l'on sait du cheminement du virus rabique et de la toxine tétanique le long des cylindre-axes jusqu'au système nerveux central. Et qu'il existe des substances par l'action desquelles se produisent ou se règlent la régénération et la croissance, qui est un phénomène du même ordre que celle-ci, cela est amplement démontré par les arrêts de développement résultant de la destruction ou de l'extirpation de la glande thyroïde.

Les hypertrophies glandulaires par compensation, connues en gros depuis longtemps, mais dont le mécanisme est depuis peu à l'étude, relèvent apparemment de causes identiques. Les médecins et les physiologistes nous ont appris que, lorsqu'un rein est fonctionnellement supprimé par un processus pathologique ou lorsqu'il a été extirpé, l'autre augmente de volume ; quelquefois même l'organe qui s'hypertrophie ainsi atteint le poids des deux reins. Il en est de même du foie ; les expériences bien connues de Ponfick ont montré qu'après l'ablation d'un tiers, de la moitié et même des trois quarts de cette glande, l'organe peut se régénérer et revenir à son volume et à son poids primitifs. Or, après l'extirpation d'un rein ou d'une grande partie du foie ou de telle autre glande qui ne peut être suppléée par une autre,

1. E. Gley, *Arch. de physiol.*, 5e série, t. IV, p. 610, 1892.

les substances par lesquelles est déterminé le fonctionnement de ces organes circulent dans le sang en même quantité qu'avant l'opération ; mais elles agissent sur une moindre masse ; celle-ci reçoit donc des excitations qui antérieurement étaient réparties sur une plus grande quantité de matière vivante ; à cet accroissement d'excitation, l'organe restant répond par une activité accrue, suivant la loi de l'*accommodation fonctionnelle* de Wilhelm Roux, le fondateur de l'*Entwicklungsmechanik* : « Par un renforcement de l'activité, la capacité fonctionnelle spécifique des organes augmente » ; cette augmentation de travail entraîne des modifications morphologiques ; car l'augmentation du travail fonctionnel ne va pas sans un apport plus considérable de sang, c'est-à-dire du matériel nutritif ; alors le volume des tissus s'accroît peu à peu. C'est par un mécanisme analogue, non plus chimique, il est vrai, mais mécanique, que le ventricule gauche du cœur s'hypertrophie, lorsque ses parois internes subissent pendant longtemps une distension anormale, c'est-à-dire reçoivent des excitations renforcées, par suite d'une exagération de l'afflux sanguin dans la cavité ventriculaire. Ainsi l'accommodation morphologique suit l'accommodation fonctionnelle. C'est, en application, le principe transformiste : la fonction crée l'organe.

A côté des hypertrophies par compensation, on pourrait placer les hypertrophies par corrélation (*hypertrophies corrélatives* du pathologiste allemand R. Rössle, 1908). L'hypertrophie du thymus, par exemple, se rencontre fréquemment dans le goitre exophtalmique, sans d'ailleurs que nous sachions encore pourquoi. Autre exemple : on trouve une hypertrophie simple du foie chez certains diabétiques, chez des ouvriers gros mangeurs et chez des animaux soumis à un excès de travail [1] ; c'est que les uns et les autres sont placés dans une condition commune ; les diabétiques, comme les ouvriers en question, ingèrent une grande quantité d'aliments ; de là une suractivité du foie, puisque cet organe doit transformer la majeure partie des produits provenant de la digestion gastro-intestinale ; de même, chez les animaux que l'on contraint à un dur labeur, le foie doit fournir aux muscles plus de glycose. Et ainsi, comme nous l'avons déjà vu tout à l'heure, l'exagération de la fonction finit par amener un accroissement de la masse de l'organe.

Hésitera-t-on maintenant à reconnaître que toutes ces questions ne

1. R. Rössle, *Münch. med. Wochens.*, 1908, n° 8, p. 377.

sont exclusivement du domaine ni de l'anatomie, ni de la physiologie cellulaires ? « Tout le chapitre si intéressant des régénérations et des autorégulations qui les accompagnent, a dit avec raison A. Giard, est une preuve excellente de la nécessité d'envisager à la fois le côté physiologique et le côté morphologique des problèmes, et c'est ainsi que Morgan, Przibram, Kammerer et Barfurth ont pu jeter une vive lumière sur ces passionnantes questions[1]. » Celles-ci rentrent tout droit dans cette partie de la biologie, créée à notre époque, que l'on appelle la *morphologie expérimentale* ou la *morphogénie* et qui s'étudie tant au moyen d'observations anatomiques, mésologiques et éthologiques qu'à l'aide d'expériences physiologiques.

2° Le deuxième caractère essentiel de la matière vivante est sa faculté d'adaptation. L'adaptation n'est d'ailleurs, elle aussi, comme la conservation de la matière vivante, qu'un résultat, une conséquence du fonctionnement vital. Ici encore nous allons voir que c'est beaucoup plus de l'analyse du fonctionnement des organes chez les animaux supérieurs que de l'observation des activités cellulaires dans les organismes simples que l'on peut tirer les lois des phénomènes.

Une des idées fondamentales d'Auguste Comte en biologie est que le grand problème biologique est de déterminer quelques lois générales exprimant l'harmonie qui unit l'organisme à son milieu. Cette idée a pleinement triomphé, et le problème est en voie d'être résolu. Cependant la considération des lois supposées par Comte n'est pas suffisante, dès qu'il s'agit d'expliquer la vie des êtres pluricellulaires. Chez ces derniers, à l'harmonie entre l'organisme et le milieu doit s'ajouter l'harmonie entre les divers organes dont l'association constitue un individu ; c'est par cette corrélation fonctionnelle que l'organisme est maintenu en vie. Ce qui caractérise la matière vivante, c'est donc bien l'adaptation au milieu, mais c'est aussi une condition interne et spéciale, la corrélation mutuelle des fonctions. Voyons ce que sont essentiellement l'une et l'autre.

L'existence même des êtres vivants est la preuve qu'il s'est établi des rapports harmoniques entre les organismes et leur milieu. Au fur et à mesure que se sont accumulés les faits d'adaptation, tant chez les plantes que chez les animaux, on a reconnu qu'ils sont explicables par deux grandes lois. En premier lieu, ils dépendent de deux sortes de causes, les unes cosmiques, les autres éthologiques ; celles-là forment ce que

1. A. Giard : *Morphologie*, in *De la méthode dans les sciences*, Paris, 1909, p. 163.

l'on a appelé les facteurs primaires de l'évolution, influence de l'eau, de la salure de l'eau, de la chaleur, de la lumière, etc. ; et celles-ci concernent le genre de vie, modifications quantitatives ou qualitatives du régime alimentaire, rapports mutuels des êtres entre eux, parasitisme, etc. Toutes ces causes ont une influence morphogène, elles déterminent les variations de forme des organismes. Cette influence est éclatante surtout dans la vie des plantes et dans celle des animaux fixés au sol. Mais les variations de forme que produisent à la longue les facteurs primaires de l'évolution sont-elles directes ? Ici intervient le second principe explicatif des adaptations. L'action de modifications lentes et constantes du milieu extérieur s'exerce essentiellement sur les activités fonctionnelles et c'est seulement quand celles-ci se sont modifiées que corrélativement apparaissent des changements de forme. Ainsi se retrouve le principe que nous avaient déjà révélé les faits de régénération, c'est-à-dire la subordination des variations morphologiques aux modifications fonctionnelles. Et c'est une justification nouvelle des idées de Lamarck. Je suis tout à fait de l'avis de F. Le Dantec [1], qui montrait récemment que seule la théorie de Lamarck permet de comprendre la construction progressive des mécanismes vivants. N'est-il pas curieux aussi de remarquer combien l'étude approfondie des relations de l'organisme avec le milieu, dont les résultats ont donné au transformisme une si large assise, rapproche cette doctrine du Positivisme ? Une des thèses essentielles de la Biologie d'Auguste Comte n'est-elle pas, en effet, comme je le rappelais tout à l'heure, la théorie des milieux ? On sait cependant que les disciples de Comte se sont montrés hostiles au Darwinisme, à celui-ci, il est vrai, plus qu'au Lamarckisme. Les idées doctrinales ont donc beau se proclamer ennemies ; les faits, plus forts que les théories, les rapprochent.

On peut encore avancer dans l'explication de la faculté d'adaptation. Il est très probable que les variations de la forme des organismes sont au fond d'origine chimique, tiennent à une modification des principes immédiats des cellules. Les résultats des laborieuses et délicates recherches d'Armand Gautier sur les variations de la vigne sont à cet égard d'un haut intérêt. On sait qu'il y a un très grand nombre de variétés ou cépages de l'espèce *Vitis vinifera* ; tant que le type d'une race donnée se maintient, le type chimique de ses plasmas, révélé par la nature des produits de ces plasmas et, par exemple, dans le cas qui

1. F. Le Dantec : *La crise du transformisme* (*Revue scientifique*, 14 novembre 1908).

nous occupe, par la composition de la matière colorante caractéristique du vin rouge fourni par cette plante, se conserve aussi ; qu'une variété apparaisse, et l'on constate alors une modification de cette matière colorante ; et cette modification ne peut tenir qu'à une modification dans les protoplasmas dont la matière colorante est le produit. Une variation dans la nature des principes immédiats de la plante est donc suivie d'un changement dans la structure apparente. Mêmes observations ont été faites sur d'autres végétaux. Il semble, par conséquent, que les modifications auxquelles est liée la formation des races sont très profondes, puisqu'elles se passent dans les substances constitutives des protoplasmas. Ne peut-on se demander, disais-je il y a une quinzaine d'années en montrant l'importance de ces recherches d'Armand Gautier[1], si la chimie ne sera pas ainsi amenée à aborder expérimentalement les questions relatives à la reproduction des êtres vivants et à la formation des espèces?

Poursuivant dans la voie des explications, on cherche à savoir sous quelles influences se modifient les réactions des matières protéiques protoplasmatiques à la suite desquelles apparaissent des variations de forme. Il y en a vraisemblablement plusieurs en jeu ; je voudrais en indiquer une qui me paraît d'autant plus intéressante qu'elle agit aussi bien sur la matière des animaux que sur celle des végétaux. On a pu provoquer la variation d'une espèce végétale, amener la formation d'une race nouvelle, en introduisant dans les tissus d'une plante les produits de différents insectes. Ainsi l'on voit des rameaux de la menthe poivrée prendre la disposition des sommités fleuries d'un genre voisin, le basilic, quand ces rameaux ont été piqués par un insecte ; et on a trouvé que ces mêmes rameaux, dits basiliqués, produisent une essence dextrogyre d'odeur particulière, et non plus l'essence de menthe lévogyre que donne le reste de la plante. Beaucoup d'autres faits de cette nature sont connus. Mais, et voici la contre-partie de ces observations, ne savons-nous pas que l'inoculation d'un microbe, c'est-à-dire d'une substance végétale, ou des produits de cette cellule végétale, modifie les animaux et même la descendance de ceux-ci? Témoins les malformations de toutes sortes constatées par les médecins sur les enfants issus de syphilitiques. Nous avons vu, Charrin et moi, se produire des malformations du même genre chez les lapins issus de femelles auxquelles nous avions injecté la toxine pyocyanique. On pourrait multiplier ces

1. Voy. *Revue générale des sciences*, 15 janvier 1892, p. 28.

exemples. — D'autre part, l'inoculation à des végétaux de substances provenant d'autres végétaux détermine des variations brusques des races. Je laisse de côté la question des greffes, car l'influence réciproque du greffon et du porte-greffe est bien peu probable, surtout depuis les recherches si précises du professeur L. Guignard (1907 et 1908) sur la greffe des plantes à acide cyanhydrique. La question qu'il faudrait examiner ici est celle de la vie associée ou symbiose et surtout celle du parasitisme. La vie parasitaire amène des modifications soit dans l'hôte, soit dans le parasite lui-même et ces modifications donnent la raison d'être des formes nouvelles prises par l'un ou par l'autre. C'est que, comme l'a remarqué Ed. Perrier, les parasites sont soumis à la *loi des adaptations réciproques*. Observe-t-on des faits analogues chez les animaux? Si l'action des microbes et de leurs produits peut faire varier les formes animales, si le parasitisme, chez les animaux inférieurs comme chez les végétaux, a le même pouvoir, on ne voit pas jusqu'à présent que, chez les animaux supérieurs, l'influence de produits animaux ou de greffes de parties quelconques ait cette propriété.

Les adaptations dont nous venons de parler concernent l'espèce. Il en est une autre catégorie, celle des adaptations limitées aux individus. Les variations de forme par accommodation individuelle à des conditions différentes de vie sont rares, et cela simplement parce que ces conditions, pour avoir cet effet, doivent se modifier si profondément que l'organisme résiste difficilement à ces modifications. Il en existe cependant; qu'il me suffise de rappeler ce que j'ai dit plus haut de l'hypertrophie cardiaque compensatrice: celle-ci n'est autre chose qu'un phénomène d'adaptation du cœur à de nouvelles conditions mécaniques. Mais les adaptations individuelles les plus fréquentes sont d'ordre fonctionnel. La pathologie en présente de remarquables exemples. Je n'en citerai qu'un, c'est l'ensemble des faits relatifs à l'immunité contre les maladies infectieuses. Les animaux et l'homme se protègent contre ces maladies soit par l'intermédiaire des globules blancs du sang, qui sont doués de la faculté d'englober et de détruire par digestion de nombreux microbes, soit à l'aide de substances formées dans quelques organes et passant dans le sang et qui ont la propriété de neutraliser les substances toxiques produites par divers microbes. Dans les deux cas, d'ailleurs, la défense de l'organisme se fait par un mécanisme chimique, la digestion intra-leucocytaire étant, à coup sûr, un phénomène chimique. Quelle éclatante justification de la *force médicatrice* d'Hippocrate que la découverte de

la phagocytose et celle des antitoxines microbiennes et de la sérothérapie, cette méthode thérapeutique issue des recherches sur les antitoxines! Ce qu'il faut dire aussi, c'est qu'aucun fait peut-être ne nous a conduits plus loin dans la connaissance des processus par lesquels se maintient la vie. La formation de corps de même signification physiologique que ces antitoxines est, en effet, un phénomène général. Il fut démontré que l'introduction, dans le sang d'un animal, non seulement de bactéries, mais de cellules d'un animal d'une autre espèce, amène la formation, dans le sang du premier, de substances qui agglutinent et ensuite détruisent, tout de même que des bactéries, ces éléments étrangers, globules rouges, spermatozoïdes, cellules épithéliales ; et, d'autre part, que l'introduction dans le sang d'un animal de matières albuminoïdes ou de ferments divers provoque aussi dans le sang de cet animal l'apparition de substances qui précipitent ces albuminoïdes hétérogènes, ou qui s'opposent à l'action de ces ferments. Remarquons que ce processus est spécifique. Une expérience très simple suffit à le prouver : nous injectons dans une veine d'un lapin du sérum sanguin de cobaye (ce pourrait être d'un autre animal); après quelques injections semblables, le sérum de ce lapin acquiert la propriété de produire un précipité dans le sérum de cobaye. On dit qu'il s'est formé dans le sang du lapin ainsi traité une *précipitine*. Or, cette substance est spécifique, elle n'agit que sur le sérum du cobaye, et nullement sur celui du chien, de l'homme, etc. On a semblablement obtenu les précipitines des sérums de beaucoup d'animaux. Celle du sérum humain agit aussi sur le sérum des singes anthropoïdes, mais non sur celui des autres singes. L'analyse chimique, cependant, ne nous révèle, jusqu'à présent, pas de différence appréciable entre les sérumalbumines ou les sérumglobulines du sang d'espèces voisines. En réalité, à l'état de vie, ces substances présentent des réactions spécifiques, comme le montre l'expérience ci-dessus. Par elles, nous sommes en possession, pour ainsi dire, d'un réactif qui nous permet de reconnaître les espèces. Sans doute, l'anatomie comparée et l'embryologie nous ont fourni avec les caractères extérieurs et avec les formes embryonnaires des données précises sur les relations des espèces animales, mais par des recherches comme celles-ci ne pénétrons-nous pas au cœur même de la question, c'est-à-dire jusqu'à la connaissance de la conformité fondamentale des êtres, qui est la conformité de fonctions?

Resterait à examiner une autre question, non moins intéressante, celle de savoir si toutes ces adaptations se font brusquement ou progressive-

ment. La réponse est facile en ce qui concerne les adaptations individuelles, d'ordre fonctionnel ; les résultats des expériences de vaccination et d'immunisation prouvent qu'elles se font rapidement. Les adaptations structurales, qui concernent les espèces, étaient au contraire considérées comme lentes et progressives ; les faits accumulés par les transformistes ont propagé cette opinion. La théorie actuelle des mutations, conçue par Hugo de Vries à la suite de ses persévérantes recherches sur les variations qui apparaissent brusquement chez beaucoup de plantes, tend à modifier la doctrine darwinienne. Je ne puis que poser la question, mais je tiens cependant à ajouter avec Giard : « Ce que l'on voit dans une mutation, c'est l'apparition d'un caractère qui n'existait pas antérieurement, mais ce caractère n'est que la manifestation subite d'un état qui a pu être très lentement préparé chez les ancêtres de l'individu où il se produit… La mutation est le résultat d'un nouvel état d'équilibre dans l'organisme en variation. Tous les individus chez lesquels cet équilibre nouveau se prépare sont intérieurement dans un état différent de celui de leurs ancêtres, ils sont en fluctuation interne et c'est là ce qu'on ne voit pas[1]. » Le biologiste ne doit, en effet, jamais oublier que la vie est le résultat d'une accommodation à des variations incessantes de conditions multiples. Vivre, dit très bien Le Dantec, c'est s'habituer. Et il y faut du temps. Le regretté botaniste belge Léo Errera aimait à conter à ses élèves, pour illustrer en quelque sorte l'importance du facteur temps dans les phénomènes biologiques, « l'histoire de ce jeune Turc qui, voulant se fixer en Occident, s'informait de nos mœurs :

« Comment se pratique chez vous le mariage ?

— On épouse une femme.

— Mais si elle vient à mourir ?

— On peut en épouser une seconde.

— Et si celle-ci meurt à son tour ?

— On en prend à la rigueur une troisième.

— Et après celle-là ?

— Oh ! vous êtes bien exigeant. Mais, enfin, rien ne s'oppose à ce qu'on prenne alors une quatrième.

— Et le Turc de répliquer : « Parfait ! Un et un et un et un font quatre : je les prendrai toutes les quatre à la fois. »

1. A. Giard : *Les tendances actuelles de la morphologie et ses rapports avec les autres sciences* (*Revue scientifique*, 11 février 1905).

« Il oubliait, ce jeune Turc, un facteur essentiel : le facteur *temps*[1]. » Partout où il y a variation, il doit y avoir des réactions progressives.

Nous arrivons maintenant au second ordre d'adaptations que nous avons distingué, aux corrélations de fonctions, sans lesquelles la vie, chez les êtres pluricellulaires, serait tout aussi impossible que sans les adaptations au milieu. Un physiologiste étranger fort distingué, un jour qu'en sortant du laboratoire nous philosophions au long du boulevard Saint-Michel, il y a de cela environ vingt-cinq ans, disait au jeune physiologiste que j'étais alors, que la méthode des suppressions d'organes avait fait son temps, que nous devions chercher d'autres techniques. Il ne faut faire fi d'aucune méthode et le rôle des prophètes, même scientifiques, a toujours été périlleux. Quelques années plus tard, l'étude des glandes dites à sécrétion interne prenait un extraordinaire développement. Elle avait été commencée par Claude Bernard lorsque celui-ci découvrit la fonction glycogénique du foie, mais personne, malgré que Bernard eût nettement exprimé la doctrine, n'en avait soupçonné l'importance jusqu'à ce que Brown-Séquard l'eût affirmée avec éclat, de 1889 à 1893[2], en s'appuyant non pas seulement sur les résultats, assez maigres d'ailleurs, de ses propres expériences, mais particulièrement sur ceux des recherches relatives au mécanisme du diabète pancréatique et ceux des recherches sur les fonctions de l'appareil thyroïdien. Par cette étude, toute la physiologie des sécrétions a été renouvelée, une conception nouvelle du fonctionnement général de l'organisme s'est développée, une grande partie de la pathologie s'est éclairée, la pharmacodynamie et la thérapeutique se sont enrichies d'une façon inespérée. On entend dire quelquefois par des physiologistes un peu chagrins que l'œuvre de la physiologie contemporaine est médiocre, en regard surtout de la surprenante révolution produite en physique par les découvertes actuelles. Le travail du physiologiste est souvent d'ordonnance moins ferme, de moins belle apparence que celui du physicien ou du chimiste ; ce qui peut tenir sans doute à l'infériorité de l'ouvrier, mais ce qui tient aussi à coup sûr à la complexité des phénomènes qu'il étudie ; il part, il cherche, il aperçoit le but, il y touche ; mais le voilà obligé de revenir en arrière, pour

1. Léo Errera : *Essais de philosophie botanique* (*Revue de l'Université de Bruxelles*, t. I, p. 321, 1896).

2. Pour l'historique de cette question, voy. E. Gley : *Conception et classification physiol. des glandes* (*Rev. scient.*, 1er juillet 1893, t. LII, p. 8) ; — *Exposé des données expérimentales sur les corrélations fonctionnelles chez les animaux* (*L'Année biol.*, 1897, t. I, p. 313-330) ; — *Essais de philos. et d'histoire de la biol.*, Paris, Masson et Cie, 1900, p. 254 et suiv.

débarrasser la route parcourue d'abord trop vite de détails qui l'obstruent, contraint maintes fois à s'engager dans les voies latérales ; des causes d'erreurs nouvelles se présentent, alors qu'il pensait les avoir toutes écartées, des conditions inaperçues encore se découvrent ; de là des hésitations ; alors les contradictions surgissent qu'il faut prendre corps à corps ; force est de refaire péniblement le chemin déjà tracé. Mais élevons-nous au-dessus de tous ces embarras. Nous voyons se développer devant nous une large et magnifique avenue. Établir que les organes glandulaires les plus importants agissent à distance les uns sur les autres, non plus seulement, comme on le croyait, par l'intermédiaire du système nerveux, mais par des substances qu'ils produisent et déversent ensuite dans le sang, introduire par là d'un seul coup en physiologie générale le principe des corrélations fonctionnelles humorales, tirer de là toute une méthode thérapeutique, à laquelle sera due la guérison de maladies réputées jusqu'alors incurables, prévoir et déjà montrer que des processus d'immunisation, tout à fait inexpliqués, sont liés au fonctionnement de certaines de ces glandes, n'est-ce pas là une grande œuvre ? et c'est celle d'une partie seulement de la physiologie contemporaine.

Au cours de cet exposé, Messieurs, j'ai eu plusieurs fois à mentionner des phénomènes pathologiques. Ce faisant, je ne pouvais pas ne pas songer que la chaire que j'occupe a été créée, il y a cinq ans, pour un éminent pathologiste, le Dr Charrin, sous le titre de *Chaire de pathologie générale et comparée*. Les travaux de Charrin justifiaient cette création. Par ses longues recherches sur le bacille pyocyanique et sur sa biologie, il était arrivé à découvrir deux des données fondamentales de la pathogénie, la première, que les produits solubles des cultures microbiennes, injectés à des animaux sains, donnent lieu à la maladie, comme les cultures vivantes elles-mêmes, et la seconde, que par ces mêmes substances on peut vacciner contre la maladie. D'autre part, il avait travaillé, à la suite et aux côtés de son maître Bouchard, à remettre en honneur la notion de l'influence du terrain sur l'éclosion et la gravité des maladies, notion aussi vieille que la médecine, mais que la microbiologie, dans son éclatant développement, tendait à éclipser. Aussi s'était-il appliqué, comme son maître, et avec succès, à l'étude des conditions qui favorisent ou qui empêchent l'évolution des microbes dans l'organisme. De même, il se préoccupait de rechercher les causes internes des maladies, les causes inhérentes à l'organisme dans lequel

se manifeste et se déroule tel syndrome morbide. C'est à cette étude que furent particulièrement consacrées les dernières années de sa vie. Sur tous ces sujets, il a publié un nombre véritablement imposant de notes et de mémoires. « Tant de travaux, ai-je dit ailleurs, n'ont été possibles que par l'emploi jamais interrompu d'une rare activité. Esprit d'une souplesse singulière, saisissant d'une vue nette les problèmes posés, possédé du désir ardent de vérifier au plus vite les solutions qu'il en concevait, il se jetait incessamment dans la recherche Pas de jour qu'il ne se hâtât au laboratoire, sachant bien que là seulement se révèle la science et comme s'il avait eu le sentiment que « le fil de sa vie » serait tranché avant qu'il eût satisfait sa passion de voir et de comprendre[1]. » Albert Charrin est mort, en effet, à l'âge de cinquante et un ans, en pleine activité intellectuelle.

En proposant à M. le Ministre de l'Instruction publique la transformation de la chaire en chaire de Biologie générale, le Collège de France n'a certes pas entendu qu'il ne fût plus question chez lui de faits pathologiques. La pathologie a toujours eu sa place dans cette Maison, à la fin du XVIII[e] siècle, sans remonter plus haut, et au commencement du XIX[e] avec les Ferrein, les Portal et les Laënnec, chez qui la médecine s'unissait à l'anatomie, et pendant tout le XIX[e] siècle, avec Magendie, Claude Bernard et Brown-Séquard, chez qui la médecine s'unissait à la physiologie[2]. Depuis lors, la portée biologique des données de la pathologie et l'intérêt des conceptions de pathologie générale ont prodigieusement grandi. Il est impossible à un biologiste de les laisser en dehors de ses préoccupations. Il pourra donc arriver que, dans quelques-unes de nos études, nous retrouvions des problèmes qui ont passionné Charrin et sans doute l'occasion se présentera-t-elle parfois de rappeler des travaux auxquels son nom restera attaché.

3° Nous voici parvenus au dernier stade de cette revue des caractères fondamentaux de la matière vivante. Ce troisième caractère, c'est la capacité de se reproduire d'elle-même et de se développer suivant la direction fixée par le développement des êtres antérieurement porteurs de la même matière.

Les questions qui se posent d'abord ici, le mécanisme de la fécon-

1. E. Gley, *Journ. de physiol. et de pathol. générale*, 15 juillet 1907.

2. « L'avenir de la médecine, écrivait récemment encore le célèbre physiologiste E. de Cyon, dépend du maintien de cette orientation vers la physiologie » (E. de Cyon : *Les nerfs du cœur*. Paris, F. Alcan, 1905, préface, p. XXXII).

dation, les divers modes de reproduction, les mécanismes de la pathogénèse expérimentale, la différenciation cellulaire à partir de la segmentation de l'œuf, appartiennent à la cytologie et à l'embryogénie, c'est-à-dire à des sciences qui sont des divisions de l'anatomie cellulaire. Et tout ce grand problème de l'ontogenèse, qui était resté si longtemps dans le mystère le plus profond, s'est peu à peu éclairé aux lumières de l'*Entwicklungsmechanik* (W. Roux) ou *biomécanique* (Yves Delage).

Cette science nouvelle, en montrant que le développement de l'œuf se fait suivant les conditions du milieu et les rapports des cellules les unes avec les autres, a réduit le rôle de l'hérédité. De celle-ci l'œuf tiendrait seulement sa constitution physico-chimique élémentaire (Yves Delage). Quoi qu'il en soit, l'hérédité n'est d'ailleurs point une cause de développement; elle n'est qu'un résultat, qui est la ressemblance du produit avec les générateurs. Aussi les théories de l'hérédité n'ont-elles pas réussi à expliquer pourquoi un œuf donné produit toujours le même être, pourquoi un œuf humain produit un homme vivant. Et jusqu'à présent la solution du problème a échappé aussi, malgré ses efforts, à la biomécanique.

Au problème de l'ontogenèse se superpose celui de la phylogenèse. Il serait superflu de signaler l'importance de l'explication transformiste de l'origine des espèces. Les explications relatives à l'apparition spontanée des espèces et à leur reproduction sont évidemment du domaine de la biologie générale.

Toutes ces questions ont été étudiées surtout par les morphologistes. Il serait temps cependant de s'apercevoir que ce ne sont pas seulement des formes qui se reproduisent, mais aussi des mécanismes et même que ces formes ne sont que les supports de ces mécanismes. L'étude du développement des fonctions de l'être vivant, au fur et à mesure qu'elles apparaissent dans le nouvel être, est à peine commencée; les faits, assez peu nombreux encore, sont épars; il importerait de les relier les uns aux autres. L'ensemble constituerait ce que j'ai appelé il y a quelques années la *physiogénie* et qui doit former une partie importante de la physiologie générale. J'essaierai sans doute quelque jour de faire ici même cette systématisation.

Maintenant que nous sommes arrivés au haut de la route que nous voulions parcourir, l'immensité du terrain que nous avons entrevu, chemin faisant, n'est-elle pas saisissante? Le champ est vraiment trop

vaste et la science d'un homme trop limitée pour que l'on ne soit pas pris de découragement à l'idée de tout embrasser. Il n'y a plus d'esprits encyclopédiques, à cause même des progrès de toutes les sciences. On ne peut être à la fois botaniste, zoologiste, anatomiste, physiologiste et pathologiste. Comment donc se fera la biologie générale? Assurément toutes les sciences de la nature contribuent à son établissement. « Il n'y a pas, disait justement Chauveau dans un discours présidentiel à la Société de biologie, de subordination entre les diverses branches de la biologie; elles sont étroitement unies en un seul et même faisceau[1] ». Il ressort cependant du large exposé que je viens d'essayer de faire des grands problèmes biologiques que les sciences qui, au moment où nous sommes, accroissent le plus notre connaissance des lois des phénomènes vitaux sont la morphogénie, la physiologie et la pathologie générale et expérimentale. C'est dans ces directions que nous porterons notre travail.

La tâche est ardue; mais elle a en elle-même sa récompense. On nous a conté qu'aux siècles de foi de pauvres et pieux pèlerins s'en allaient à pied vers les Lieux saints; ceux d'entre eux qui étaient revenus de ce long et périlleux voyage se reposaient dans la suavité de leurs mystiques souvenirs et dans l'attente paisible de l'éternité bienheureuse. Infatigable pèlerin de la vérité, le savant a entrepris un voyage qui n'a point de fin; jamais il ne pourra se reposer dans la joie de la certitude définitive. C'est que la science est comme cette Humanité dont le poète Richepin a décrit l'effort :

> Allant sans s'arrêter jamais,
> Après chaque côte gravie
> Découvrant de nouveaux sommets,
>
> . . . .
>
> . . . .
>
> Sans que les tournants du chemin
> Aient à sa marche endolorie
> Jamais montré l'hôtellerie
> Blanche sous sa treille fleurie.
> Toujours promise pour demain.

Mais la science, elle, ne se plaint point de sa peine; elle a su de bonne heure qu'elle ne la trouvera jamais, l'hôtellerie, que sa curiosité

1. *C. R. de la Soc. de biol.*, 2 avril 1892, p. 271.

ne sera jamais satisfaite, jamais étanchée sa soif d'explications. Et, à la différence de l'Humanité, elle ne connaît ni les découragements ni les désespoirs; elle supporte allègrement son labeur, car c'est en ce labeur même qu'elle trouve sa joie.

Paris. — L. Maretheux, imprimeur, 1, rue Cassette.

Extrait de la *Revue Scientifique*, 4 mars 1911, p. 257-265.

LE NÉO-VITALISME
ET
LA PHYSIOLOGIE GÉNÉRALE[1]

D'après plusieurs leçons du Cours de Biologie générale (Collège de France, 1909-1910)

Par **E. GLEY**,
Professeur au Collège de France, Membre de l'Académie de Médecine.

La doctrine vitaliste, chassée souvent de ses positions, tantôt par la découverte d'un principe physique ou d'une série de faits chimiques, tantôt par des observations cytologiques ou par des expériences de physiologie, a dû, au cours des deux derniers siècles, changer plusieurs fois de forme. Spectacle d'ailleurs remarquable de la persistance d'une idée, et permanence qui donne à penser que, si la doctrine s'est trouvée à maintes reprises contraire aux faits et a dû plier devant eux, elle n'en répondait pas moins toujours à un besoin de beaucoup d'esprits !

Nous sommes à un moment de l'histoire de la biologie où cette question paraît s'être rajeunie. Le néo-vitalisme a conquis, même parm les biologistes, des adhérents ; ceux-ci l'ont propagé ; les adversaires ou bien se taisent, soit qu'ils préfèrent à la discussion philosophique les recherches de laboratoire auxquelles ils sont adonnés, soit même par dédain, ou bien n'ont présenté que des réfutations partielles de la doctrine. Ai-je besoin de dire que le dédain pour les idées ne convient pas plus aux hommes de science qu'aux autres ? Et il n'est pas bon que les savants aient trop peu de souci de la philosophie ; celle-ci les force à réfléchir en soumettant leurs découvertes les plus importantes à la critique et bien plus encore, quand elle examine la validité des principes mêmes de la connaissance ; en outre, ses explications de la nature et

1. Conférence faite à l'Institut général psychologique.

ses systèmes du monde sont une source d'idées. « Rien, a dit un brillant penseur mort trop tôt[1], ne retirera du tissu de la science les fils d'or que la main du philosophe y a introduits. » Aussi m'a-t-il semblé qu'il ne serait pas inutile de faire présentement, du point de vue de la physiologie, l'examen critique des données essentielles du néo-vitalisme.

I

L'ancien vitalisme, celui qui se constitua au XVIII[e] siècle par réaction contre les idées des iatro-mécaniciens et des iatro-chimistes des XVI[e] et XVII[e] siècles, celui qui opposait absolument les phénomènes présentés par les êtres vivants aux autres phénomènes naturels et qui les mettait avec G.-E. Stahl sous la dépendance d'une force immatérielle et intelligente, ou avec Barthez et Bordeu, les célèbres médecins de Montpellier, sous la dépendance d'une force mystérieuse, dite *vitale*, et le vitalisme même du début du XIX[e] siècle, celui qui se résume en la conception des *propriétés vitales* de Bichat, propriétés distinctes des propriétés physico-chimiques, cet ancien vitalisme n'a plus guère de partisans avoués.

Successivement la loi de Lavoisier de la conservation de la matière et sa grande découverte de l'origine chimique de la chaleur animale, puis le principe de l'équivalence du travail et de la chaleur, puis la synthèse d'une série de principes immédiats constitutifs des êtres organisés et les prévisions légitimes de nouvelles synthèses encore plus importantes, telles que celles des matières albuminoïdes, puis les découvertes physiologiques de Claude Bernard et celles de K. Ludwig ramenant les propriétés des organismes vivants à des actions physiques et chimiques, vinrent montrer que les différences de composition, de forme et de propriétés, que l'on croyait radicales, entre corps bruts et corps vivants ne sont qu'apparentes. En même temps, la théorie de la descendance apportait enfin l'explication de la formation des espèces. Il y a peu de temps, un éminent médecin de Montpellier, un des plus déterminés partisans du néo-vitalisme, reconnaissait lui-même le résultat de tout ce travail : « On sait, a écrit le professeur Grasset[2], que les êtres

1. Fernand Papillon, *Histoire de la philosophie moderne*, t. I, p. 300.
2. J. Grasset, *La médecine vitaliste et la physio-pathologie clinique* (1[re] leçon du cours de pathologie et thérapeutique générales à la Faculté de Médecine de Montpellier), Montpellier, Coulet et fils, 1909, p. 9, et *Traité élémentaire de physio-pathologie clinique*, t. I, p. 5, Montpellier et Paris, 1910.

vivants n'échappent pas aux lois physico-chimiques : ce sont les mêmes matériaux qui constituent l'être vivant et la matière brute, ce sont les mêmes forces qui régissent l'un et l'autre. »

Alors le mécanisme parut triompher. Des naturalistes ou médecins philosophes, Carl Vogt, Moleschott et Louis Buchner simplifièrent pour le grand public, dans des ouvrages de lecture facile, le problème de la formation et du développement du monde organique sous l'influence de causes mécaniques. Cette œuvre du « fameux trio », comme dit ironiquement le célèbre physiologiste russe E. de Cyon[1], eut un grand retentissement; en partie peut-être grâce à l'exagération même de propositions comme celle de C. Vogt que « la pensée est au cerveau à à peu près ce que la bile est au foie ou l'urine aux reins », ou celle de Moleschott : « Sans phosphore, point de pensée ».

II

Ces excès devaient amener une réaction. Celle-ci, il importe de le remarquer, sortit des progrès mêmes de la physiologie. De sorte que la science dont le prodigieux développement, entre les années 1840 et 1870, par l'effort surtout de Claude Bernard, avait tant contribué à ruiner l'ancien vitalisme, amena la renaissance de cette doctrine.

1. — Des recherches de plusieurs physiologistes, à la tête desquels se plaça le regretté R. Heidenhain (de Breslau)[2], il ressortit que ni l'absorption, ni les sécrétions, ni les échanges entre le sang et la lymphe, ni les échanges gazeux pulmonaires ne s'expliquent par les seules lois physiques de la diffusion, de la dialyse, de l'osmose. Mais dans tous ces phénomènes on constate le rôle capital de la cellule vivante[3]. Je ne puis citer ici que quelques exemples des faits sur lesquels s'établit cette idée.

G. von Bunge montrait que les cellules de la glande mammaire extraient du sang, dont la composition est profondément différente de celle du lait, tous les sels inorganiques nécessaires au développement du jeune animal, et cela dans un rapport quantitatif tel que les tissus de cet animal acquièrent une composition semblable à celle des tissus

1. E. DE CYON, *Dieu et science. Essai de psychologie des sciences*, Paris, F. Alcan, 1910.
2. Il n'est pas inutile de remarquer que Heidenhain lui-même n'a jamais attribué l'activité spécifique des cellules glandulaires à une mystérieuse force vitale.
3. Dans son livre *La vie et la mort* (Paris, E. Flammarion, 1902), p. 26-29, A. Dastre a déjà très clairement montré l'importance de ces faits pour le néo-vitalisme.

des parents. Il n'y a d'exception que pour le fer ; le lait est très pauvre en fer ; or, chose curieuse, le nouveau-né a dans ses tissus, à sa naissance, une réserve de fer, la réserve nécessaire à l'augmentation de sa masse sanguine ; c'est pendant la vie intra-utérine que se constitue cette réserve aux dépens de l'organisme maternel.

D'une façon générale d'ailleurs, on démontrait à l'envi que chaque glande sépare du sang telle substance de préférence à toutes les autres ; elle paraît donc *choisir*, parmi les matériaux offerts à ses cellules, un élément dont celles-ci s'emparent avec une spéciale énergie. La glande thyroïde du chien qui pèse de 1 à 2 grammes contient environ 3 ou 4 dixièmes de milligramme d'iode ; dans des recherches avec P. Bourcet j'ai découvert, il y a quelques années, des traces d'iode dans le sang du chien ; nous en avons trouvé pour un litre quelques centièmes de milligramme. Ces traces minimes, la cellule thyroïdienne les fixe avidement. Chaque cellule glandulaire a ainsi comme un pouvoir de sélection. — Le même pouvoir appartient aux organes excréteurs. On sait depuis longtemps que la cellule rénale laisse, par exemple, passer l'urée du sang et normalement ne laisse passer ni le sucre ni l'albumine.

Il parut à maints esprits que cette activité propre des membranes épithéliales est inexplicable par des raisons purement physiques et qu'il y a là quelque chose de spécial et inhérent à l'élément vivant.

2. — En même temps on insistait sur un caractère déjà bien connu des êtres vivants, mais devenu plus saisissant à mesure que s'étendait et se complétait notre connaissance des mécanismes fonctionnels. C'est ici comme la forteresse du néo-vitalisme. L'être organisé, disait le philosophe Kant, est l'être où tout est réciproquement but et moyen. Et c'est la même idée que le naturaliste Cuvier exprime en termes plus biologiques : tout être organisé forme un ensemble, un système dont les parties se correspondent mutuellement et concourent à une même action. Chacune de ces parties a en effet sa vie propre ; la meilleure preuve, fournie par les physiologistes du XIXe siècle, en est que beaucoup d'entre elles peuvent être séparées du corps et, isolées, continuer à vivre, si on y fait circuler un liquide de composition analogue à celle du sang. Mais dans l'organisme toutes ces vies locales sont solidaires les unes des autres et concourent à un même but qui est la vie de l'individu. Ne faut-il pas un principe, une force qui réalise et cette union et cette direction ? « Les phénomènes de la vie, — écrit Dastre[1]

1. A. Dastre, *loc. cit.*, p. 45.

analysant les principes du vitalisme, — envisagés chez l'individu formé, sont concertés dans l'espace ; de même que, envisagés dans l'individu en formation et dans l'espèce, ils sont enchaînés dans le temps. Ce concert et cet enchaînement sont, aux yeux de la plupart des savants, les traits les plus caractéristiques de l'être vivant. C'est là le domaine propre de la *spécificité vitale*, des *forces de direction* de Cl. Bernard et d'A. Gautier, des *dominantes*[1] de Reinke. » Telle était bien en effet la pensée de Cl. Bernard. « Ce n'est pas, dit l'illustre physiologiste dans un passage souvent cité[2], une rencontre fortuite de phénomènes physico-chimiques qui construit chaque être sur un plan et suivant un dessin fixes et prévus d'avance, et suscite l'admirable subordination et l'harmonieux concert des actes de la vie.

« Il y a dans le corps animé un arrangement, une sorte d'ordonnance que l'on ne saurait laisser dans l'ombre parce qu'elle est véritablement le trait le plus saillant des êtres vivants...

« Il y a comme un dessin préétabli de chaque être et de chaque organe, en sorte que si, considéré isolément, chaque phénomène de l'économie est tributaire des forces générales de la nature, pris dans ses rapports avec les autres, il révèle un lien général, il semble dirigé par quelque guide invisible dans la route qu'il suit et amené dans la place qu'il occupe. »

Ainsi ce développement toujours identique des germes à travers les générations ne se concevrait pas sans une sorte d'idée préalable du tout que doivent former les additions successives et qui serait la raison de chacun de ces accroissements. Ne voit-on pas là, dans cette finalité interne, reparaître l'antique Λόγος σπερματικὸς des Stoïciens, cette raison formatrice déposée dans les semences des êtres et ressort de la vie?

3. — Les recherches de pathologie générale et les découvertes bactériologiques ont paru renforcer encore cette thèse. L'être vivant ne dure et ne se développe que par une lutte constante contre toutes les forces étrangères qui l'entourent, forces physiques, substances

1. Les *dominantes* du botaniste allemand Reinke (*Der Neovitalismus und die Finalität in der Biologie* [*Biologisches Centralblatt*, t. XXIV, p. 578; 1904]) sont uniquement des forces d'évolution; sous leur action l'ovule formerait un organisme déterminé avec toutes ses capacités. Reinke les distingue des *forces de système* (Systemkräfte) par lesquelles il entend proprement les forces de direction, celles qui donneraient à l'énergie, et par exemple aux transformations chimiques dans l'organisme, une certaine direction. Pour exprimer ces deux idées, Claude Bernard et beaucoup après lui n'ont employé que le seul terme de *forces de direction*.

2. *Leçons sur les phénomènes de la vie communs aux végétaux et aux animaux*, Paris, J.-B. Baillière et Fils, 1878, p. 50-51.

toxiques d'origines diverses et surtout microbes innombrables. Ne considérons que ces derniers. L'organisme se défend contre l'envahissement microbien par ses leucocytes, qui ont la propriété d'englober et de digérer les bactéries et aussi par la formation de substances qui s'opposent à l'action des toxines que produisent les bactéries. Le développement du pouvoir phagocytaire des leucocytes et la formation des antitoxines assurent à l'organisme capable de ces réactions l'immunité contre les infections. Ici encore apparaissent des actions concertées; et c'est le système nerveux qui les organise en vue de la défense de l'individu. Voici ce qu'écrit à ce sujet Grasset, qui propose de réunir tous les procédés de défense de l'organisme sous le nom de *fonction antixénique* ou d'*antixénisme*: « Averti de l'arrivée de l'étranger sur un point, il (le système nerveux) prévient les autres parties de l'organisme, dirige et accumule les renforts sur les points attaqués et faibles; il dilate les vaisseaux, accumule les leucocytes, arrête ou ralentit la circulation, pour permettre à ses défenseurs d'anéantir tous les microbes; puis il l'active pour balayer les cadavres et les survivants, et ouvre enfin les émonctoires pour amener la définitive évacuation du territoire par l'étranger [1]. » Et Grasset ajoute : « On comprend de plus en plus ce mot de Cuvier, cité par M. Bergson : « Le système nerveux est, au fond, « tout l'animal; les autres systèmes ne sont là que pour le servir ».

III

Tels sont les trois grands arguments, d'ordre physiologique, que peut présenter le néo-vitalisme en sa faveur. Il s'agit de voir ce que valent ces arguments.

1. — Il est très vrai que les phénomènes d'absorption et de sécrétion ne s'expliquent pas encore complètement par des processus physico-chimiques. Mais s'ensuit-il qu'ils doivent rester à jamais irréductibles à de tels processus? Voilà le paralogisme. Que l'on fasse attention que déjà des différences entre l'activité des membranes épithéliales peuvent être ramenées et à des différences de perméabilité de ces membranes et à la composition différente des protoplasmas cellulaires, d'où résulte leur affinité spéciale. De là vient sans doute le pouvoir des cellules, que possèdent au plus haut degré les cellules glandulaires, d'opérer

1. J. Grasset, *Idées médicales*, Paris, Plon-Nourrit et Cie, 1910, p. 232.

une *sélection chimique* ; celle-ci est bien ou paraît être en quelque mesure indépendante des lois physiques, mais elle est liée à des phénomènes chimiques, elle est en rapport avec la constitution des substances qui composent les divers protoplasmas. On sait combien complexe est cette structure et que par tel ou tel de ses radicaux une matière protéique, faisant partie d'un protoplasma, peut fixer et s'incorporer telle molécule déterminée, et aucune autre. Il arrive donc qu'une membrane laisse passer tel cristalloïde, une autre une substance colloïde, une troisième un autre colloïde; ce qui résulte simplement de la fonction chimique de ses constituants, la fonction chimique d'un corps étant caractérisée par sa tendance à réagir dans un sens déterminé quand ce corps vient en conflit avec un autre. C'est pour une raison de ce genre que la cellule thyroïdienne retient énergiquement l'iode qui lui est offert, que les éléments de la rate retiennent le fer, que les cellules hépatiques fixent les hydrates de carbone. Il n'y a rien là que les lois chimiques de la valence des corps, de la capacité de combinaison et des groupements fonctionnels ne permettent de concevoir. Le jour, encore éloigné assurément, où nous connaîtrons la structure physique de chaque paroi cellulaire et la composition de chaque espèce de protoplasma, nous expliquerons ce qu'il y a encore de mystérieux dans l'absorption et nous saisirons les différences qui existent entre les activités glandulaires.

2. — La finalité ne se réfugiera-t-elle pas alors dans les phénomènes de coordination fonctionnelle? Un savant physiologiste italien, A. Stefani, déclarait il y a quelques années [1] que, même si les processus physiques et chimiques par lesquels s'accomplissent les phénomènes vitaux étaient tous connus, si même on arrivait à reproduire des éléments contractiles comme le muscle et sécréteurs comme les glandes, le problème de la vie dépasserait toujours notre intelligence. Car ce qui la dépasse, d'après lui, ce ne sont pas les faits anatomiques et physiologiques isolés, c'est leur coordination au profit de l'organisme et, d'autre part, c'est la conscience. Et ces coordinations biologiques dérivent d'une activité innée à l'organisme, préexistant à la forme de celui-ci, en jeu du commencement à la fin de la vie, se révélant particulièrement dans la correspondance admirable entre la forme et la fonction, de même que dans la formation de l'être et dans sa capacité à

1. A. Stefani, *Sul concetto della vita*. Discorso inaugurale dell' anno scolastico 1906 1907, letto nell' aula magna della R. Università di Padova. Padoue, 1906.

réparer ses altérations. Qu'est-ce que cette activité interne qui fait l'organisme, le conserve et coordonne le fonctionnement de tous ses éléments? « Activité coordinatrice, vie et âme, répond Stefani (*loc. cit.*), sont entre elles intimement unies ou mieux ne sont que des aspects divers d'une même chose... La coordination et l'adaptation aux conditions internes et externes se doivent subordonner aux actions psychiques, présentes ou passées... La vie doit s'entendre comme une sensibilité. » N'est-ce pas là un retour à une sorte d'animisme? On ne fait pas au mysticisme sa part.

Il est au moins curieux de constater que ces déclarations se produisent au moment même où les progrès de la physiologie générale, nous allons le voir, sont venus réduire singulièrement le rôle du système nerveux dans la coordination des phénomènes vitaux [1].

Le problème est de savoir comment, avec une extrême complexité organique, est réalisée l'unité fonctionnelle. Placer, comme le faisaient tranquillement les physiologistes jusqu'à ces dernières années, dans le système nerveux le principe unissant et directeur de toutes les fonctions, l'ériger en *consensus* et en *nisus*, était une solution par trop facile, solution d'ailleurs qui n'expliquait rien. Car les éléments nerveux, comme les autres, n'entrent en jeu que sous l'influence d'excitants; quand on a montré qu'un mécanisme donné est sous la dépendance du système nerveux, on n'a pas fini sa tâche; on n'en a fait que la première partie et la plus aisée; il faut déterminer les excitations qui provoquent le fonctionnement de cette partie nerveuse par laquelle est commandé le mécanisme étudié, et ceci est autrement important que le travail précédent, puisque par là on peut mettre au jour les causes des activités nerveuses [2].

Remarquons d'abord comme l'on parle aisément de subordination de fonctions, ce qui permet d'inférer tout de suite l'existence d'un principe directeur. L'étude des faits anatomiques et physiologiques montre qu'il existe entre les divers groupes cellulaires d'un organisme des rapports réciproques; ceci implique coordination et non subordination.

1. Ce n'est pas à dire que ce rôle ne reste considérable. Récemment encore, un des plus éminents physiologistes anglais de ce temps, Ch. S. Sherrington, publiait un livre de près de 400 pages (*The integrative action of the nervous system*, New-York, Ch. Scribners's sons, 1906), consacré à montrer que ce sont par excellence les réactions nerveuses qui font l'unité et la solidarité des parties composantes, chez l'être multicellulaire, qui « font de lui un individu ».

2. J'ai déjà soutenu cette idée (voy. *Arch. de physiol.*, 5e série, IV, p. 610, 1892; et *Revue scientifique*, 2 janvier 1909).

Remarquons de plus que théoriquement la réalité des corrélations organiques n'est nullement une preuve qu'il y ait prédétermination des parties par l'idée du tout. Il suffit qu'une cause mécanique soit donnée pour que se produisent dans un mécanisme voisin des effets nécessaires. Chez les animaux supérieurs les rapports sont tels, par exemple, entre la circulation et la respiration, que des variations de l'une entraînent des variations de l'autre. Il ne faut pas être dupe des mots. On dit que toutes les parties des êtres vivants concourent à un même but, la vie de l'ensemble, la vie de l'individu. Est-ce bien là un but? N'est-ce pas simplement un résultat? La vie du tout résulte de la vie des parties associées et ces associations de fonctionnement peuvent être d'origine purement mécanique.

Mais laissons les remarques théoriques et voyons les faits.

Tout un ordre de faits nouveaux s'est découvert peu à peu depuis une vingtaine d'années, — le principal initiateur en fut Brown-Séquard[1], — qui nous a révélé le mécanisme de nombreuses corrélations fonctionnelles, et du coup a diminué le rôle du système nerveux comme régulateur de fonctions. Et c'est ce moment où les faits établis sont assez nombreux pour que l'on en puisse tirer des conclusions doctrinales, que l'on choisit pour rappeler la parole de Cuvier (voy. ci-dessus), que « le système nerveux est au fond tout l'animal; les autres systèmes ne sont là que pour le servir ». Si je voulais à mon tour céder au principe des subordinations, je dirais aussi justement que le système nerveux est le serviteur de tous les autres.

Il convient de passer en revue les principaux faits dont il s'agit et d'en montrer les conséquences.

En premier lieu, des parties du système nerveux sont mises en action par des substances produites dans l'organisme et jouant par conséquent le rôle d'excitants chimiques. C'est ainsi que les mouvements respiratoires augmentent de fréquence dès qu'augmente la tension de l'acide carbonique dans le sang, et cela parce que ce corps, produit dans tous les tissus et particulièrement par le travail des muscles et passant dans le sang, va exciter le centre nerveux qui commande aux nerfs inspirateurs. C'est ainsi que, lors de la digestion, la porte gastro-intestinale s'ouvre et se ferme par suite d'une action indirecte

1. Voy. sur ce point d'histoire de la biologie E. Gley, *Revue scientifique*, 10 juillet 1893; *L'Année biologique*, 1897, t. I, p. 315 et 320; *Essais de philosophie et d'histoire de la biologie*, Paris, Masson et Cie, 1900, p. 148 et 254, et surtout *Traité élémentaire de physiologie*, Paris, J.-B. Baillière et Fils, 1909, p. 1143; 2e édition, 1910, p. 1168.

(réflexe) de l'acide chlorhydrique sur les nerfs qui commandent aux mouvements de cette porte (nerfs du pylore), acide chlorhydrique sécrété par les glandes mêmes de l'organe. C'est ainsi encore que la sécrétion du pancréas est en partie provoquée par l'action du chyme acide sur les terminaisons nerveuses intra-duodénales, action qui se réfléchit sur les nerfs sécréteurs de la glande. — Et voilà des exemples de *corrélations neuro-chimiques*[1], par lesquels on voit que des actions nerveuses régulatrices sont directement déterminées par des substances résultant du fonctionnement même de divers organes.

En second lieu, des rapports s'établissent entre différents organes, non plus par l'intermédiaire du système nerveux, mais par l'intermédiaire de substances sécrétées par des glandes spéciales et déversées dans le sang qui les transporte là où elles peuvent agir. Ce sont là des corrélations strictement *humorales*. Ces substances ont un rôle capital, puisque les unes exercent des actions morphogènes (je les ai

1. Dans la classification des corrélations fonctionnelles que j'ai proposée dans mon cours sur ce sujet (Collège de France, 1908-1909), j'ai distingué : 1° les *corrélations neuro-directes*, connues depuis longtemps, c'est-à dire des actions organiques mises en jeu par une excitation nerveuse, en général de nature sensible, portée en un point du système nerveux (réactions cardiaques par excitations sensitives ou psychiques, réactions respiratoires de même mécanisme, sécrétion salivaire par excitation des nerfs du goût, sécrétion sudorale à la suite d'impressions cutanées thermiques, etc., etc.); 2° les *corrélations neuro-chimiques* et 3° les *corrélations* purement *chimiques* ou *humorales*, c'est-à-dire dont l'origine se découvre dans l'action d'un produit résultant d'un fonctionnement organique soit sur une partie nerveuse quelconque (corrélations à mécanisme neuro-chimique), soit directement sur un autre organe (corrélations à mécanisme chimique). J'ai reproduit cette classification dans mon *Traité de physiologie* (Paris, J.-B. Baillière et Fils, 1909, p. 1142 et suiv.; 2e édit., 1910, p. 1167 et suiv.).

Une distinction importante, et que j'ai présentée aussi dans mes leçons du Collège de France, s'impose cependant entre les produits qui jouent le rôle d'excitants fonctionnels (*hormones* de Bayliss et Starling). Il y a deux sortes de produits organiques que le sang veineux ou la lymphe transporte hors de leur lieu de production : les déchets du travail des éléments cellulaires, matériaux de désassimilation destinés à être éliminés le plus vite possible, et les substances spécifiques, élaborées dans des organes spéciaux (glandes à sécrétion interne) et qui se déversent dans le sang, non pas pour être éliminées, mais pour aller se fixer sur un tissu ou un organe et y exercer une action déterminée; ce sont des produits essentiels des fonctionnements cellulaires, ou, comme je viens de le dire, spécifiques. Les premiers peuvent bien, au cours même de leur élimination, jouer un rôle physiologique; les autres ne paraissent être sécrétés qu'en vue de ce rôle. Ainsi l'acide carbonique, dont on a voulu faire la plus simple des hormones, constitue, par suite d'une irritabilité spéciale du centre respiratoire bulbaire vis-à-vis de ce corps, un stimulant des mouvements respiratoires; mais ce n'est point un produit de sécrétion de la cellule musculaire, celle-ci n'a nullement pour fonction sa production en plus ou moins grande quantité. Et on conçoit que d'autres produits de désintégration puissent de même, accessoirement, exercer une action physiologique. Au contraire, la matière protéique iodée de la thyroïde n'est sécrétée que par les cellules de cette glande, l'adrénaline ne l'est que par les surrénales, etc ; et toutes les substances de cette catégorie n'ont pas d'autre destination que leur rôle fonctionnel; au cours de ce rôle, elles ne sont d'ailleurs pas éliminées, elles sont détruites, telle la sécrétine, telle l'adrénaline. Aussi peut-on considérer le terme d'hormone comme étant trop étendu (au sens logique de cette épithète) et n'étant pas assez compréhensif. Il existe au moins deux classes d'excitants fonctionnels, différant

appelées *harmosones*[1], de ἁρμόζω, régler, diriger) et que les autres déterminent des fonctionnements (les savants physiologistes anglais Bayliss et Starling les ont appelées *hormones*, de ὁρμάω, exciter). Quelques exemples. Sous l'influence de substances venant de la glande thyroïde, du thymus et d'une glande incluse et éparse dans la glande génitale mâle (et que pour cette raison les histologistes ont appelée *glande interstitielle*), le squelette s'édifie peu à peu avec ses proportions normales; la glande interstitielle détruite en effet chez les animaux jeunes, les os s'allongent; il en est de même dans l'espèce humaine; tout le monde connaît le développement exagéré des membres des eunuques; que si l'on a extirpé la thyroïde ou qu'un processus pathologique l'ait détruite peu après la naissance, il y a, au contraire, arrêt de développement des os, tel que les sujets restent des nains; si c'est le thymus, il y a diminution de longueur des os. Ainsi toute l'armature de l'être vivant se dresse par l'effet de pures actions chimiques. — Même effet de la sécrétion thyroïdienne sur les parties les plus nobles du système nerveux, sur le cerveau; si le fonctionnement de la glande thyroïde est supprimé durant le jeune âge, les fonctions cérébrales se développent mal et incomplètement, et les fonctions psychiques ne s'éveillent pas; ce n'est pas un homme actif et intelligent qui se formera avec les années, c'est ce pauvre être hideux et abruti que les médecins ont décrit sous le nom de *crétin*. Les fonctions cérébrales restent d'ailleurs durant toute la vie sous la dépendance de la sécrétion thyroï-

par leur origine, par le caractère de leur action (secondaire ou essentielle) et par leur destination. On pourrait tout au plus appeler *parhormones* les produits de déchet qui jouent accessoirement le rôle d'excitants, en réservant le nom d'hormones aux produits glandulaires spécifiques.

Récemment, S. J. Meltzer (*Proceed. of the pathol. Soc. of Philadelphia*, N. S. XIII, 170-196, septembre 1910) a exprimé des idées analogues; il soutient qu'on ne peut placer à côté des sécrétions internes les produits organiques qui ont le caractère de déchets; il compare l'extrême sensibilité du bulbe à l'acide carbonique à d'autres moyens de défense de l'organisme, à ceux contre les poisons étrangers, et il demande si l'existence de ces moyens de défense prouve que les bactéries et les substances délétères font partie de l'économie animale. Il conclut que d'une généralisation qui unit des produits aussi hétérogènes ne peut sortir aucun progrès. C'est, en somme, ce qu'avait dit E. de Cyon (*Les nerfs du cœur*, Paris, 1905, p. 161) : « On a depuis longtemps reconnu dans l'organisme la présence de produits susceptibles d'agir comme excitants des nerfs cardiaques et vaso-moteurs. Mais c'étaient là des produits de l'oxydation ou de la décomposition de substances organiques qui avaient déjà rempli leur rôle physiologique, produits destinés à être éliminés de l'organisme, leur accumulation pouvant présenter de graves dangers... Tout autres par leur origine et leur rôle sont les poisons physiologiques dont il s'agit. Ceux-ci sont le produit de *processus synthétiques*; des organes — et en première ligne les glandes vasculaires — les élaborent *ad hoc* et les versent dans le sang pour qu'ils y remplissent, auprès des centres nerveux cardiaques et vaso-moteurs, la mission que nous venons d'indiquer sommairement. »

1. Dans mes leçons déjà citées, au Collège de France (cours de 1908-1909).

dienne, puisque l'activité physique et toutes les facultés intellectuelles sont amoindries chez les malades atteints de lésions de la thyroïde, les myxœdémateux. Il y a donc dans l'intégrité de cette glande une condition nécessaire du développement cérébral ; en d'autres termes, la genèse et l'exercice des plus hautes facultés de l'homme sont conditionnés par l'action purement chimique d'un produit de sécrétion. Que les psychologues méditent ces faits! — D'autres organes, la glande interstitielle de la glande génitale mâle et les corps jaunes des ovaires, ont sous leur dépendance le développement des glandes génitales accessoires et les caractères somatiques distinctifs des sexes et sans doute aussi les caractères psychiques. — Et il apparaît déjà, de par quelques faits, que les glandes génitales elles-mêmes ne se développent que grâce à des substances provenant de la thyroïde, du thymus ou d'une autre glande située à la base du cerveau, l'hypophyse.

Voilà donc toute une série de tissus et d'organes, le système osseux, le cerveau, diverses glandes, qui se forment sous des influences chimiques. Qu'est-il besoin d'invoquer la mystérieuse « ordonnance » à laquelle Claude Bernard lui-même se croyait obligé d'avoir recours pour comprendre la construction des êtres? Toute une partie de cette construction paraît s'expliquer d'une façon toute mécanique[1]. La forteresse, si longtemps inaccessible, du vitalisme est entamée. Car la notion morphogénique était, suivant le mot de Dastre[2], « comme le dernier réduit de la force vitale ».

A côté des substances régulatrices de la croissance, je placerai ici les substances régulatrices de fonctions. Telles sont par exemple celles que le célèbre physiologiste E. de Cyon a appelées les *poisons physiologiques du cœur* (1899), « produits de sécrétion interne qui exercent une influence physiologique sur les systèmes nerveux cardiaque et vaso-moteur. Cette influence est destinée à assurer l'intégrité de leur fonctionnement en le maintenant dans un état d'excitation tonique ou à un degré d'excitabilité qui facilite leur entrée en fonction[3] ». Ainsi le principe actif de la thyroïde et celui des capsules surrénales exercent une action antagoniste sur les nerfs du cœur et sur la pression artérielle. D'autres produits glandulaires, l'un formé dans le pancréas et l'autre dans les surrénales (l'adrénaline), agissant en antagonistes sur

1. Il est clair que nous ne connaissons pas encore le mode d'action de la sécrétion thyroïdienne, par exemple, sur le tissu osseux. Mais les détails des mécanismes n'importent pas ici. Ce qui importe, c'est la considération des causes.
2. *La vie et la mort*, Paris, 1902, p. 43.
3. E. de Cyon, *Les nerfs du cœur*, Paris, Alcan, 1905, p. 161.

la quantité du sucre du sang, contribuent à la régulation du métabolisme des hydrates de carbone.

L'étude des excitants fonctionnels physiologiques (hormones) n'est pas moins grosse de conséquences. Il s'agit ici de substances qui sont, soit des *excitants trophiques* (excitants de la nutrition des tissus), soit des *excitants fonctionnels* proprement dits (excitants du système nerveux ou des glandes). Les produits des glandes génitales augmentent la consommation d'oxygène; la sécrétion thyroïdienne augmente considérablement les échanges azotés ainsi que les échanges gazeux respiratoires. — Des excitants fonctionnels, je ne citerai que deux types, l'adrénaline, qui est un puissant excitant de tout le système nerveux sympathique, et la sécrétine, substance produite dans la muqueuse intestinale et qui, déversée dans le sang, provoque la sécrétion du pancréas.

Bref, la régulation des échanges matériels et celle de diverses grandes fonctions peuvent se faire directement, sans l'intermédiaire du système nerveux, par des substances qui proviennent du fonctionnement même de certains organes; c'est une *autorégulation*. « Chacun de ces actes (les actes fonctionnels), disais-je déjà en 1897, dépend d'une autre action physiologique, et cette dépendance paraît être toujours d'ordre chimique...; il se trouve, par exemple, qu'une substance formée en un point de l'organisme est de telle composition qu'elle constitue l'excitant approprié d'un autre organe. Et ainsi les relations considérées apparaissent comme étant purement mécaniques, au sens doctrinal du mot[1] ». Les faits acquis depuis cette époque n'ont pu que fortifier cette thèse.

3. — Les néo-vitalistes trouvent-ils des arguments plus solides dans l'ensemble des faits relatifs à la défense de l'organisme contre les maladies infectieuses? « L'antixénisme, dit Grasset[2], apparaît comme une des plus belles démonstrations, qui aient été données depuis longtemps, de la doctrine vitaliste de la *maladie* avec les vieilles notions de nature médicatrice, d'effort naturel et préservateur vers la guérison. » Et il ajoute un peu plus loin : « On ne conçoit pas une machine, quelque perfectionnée qu'elle puisse être, qui ait *en elle-même* une *force d'adaptation*, de régulation, *de défense* et une force antixénique semblables. »

1. E. Gley, Exposé des données expérimentales sur les corrélations fonctionnelles chez les animaux (*L'Année biologique*, I, 313-330; 1897).
2. Grasset, *Idées médicales*, Paris, Plon-Nourrit et Cie, 1910, p. 232.

nous occupe, par la composition de la matière colorante caractéristique du vin rouge fourni par cette plante, se conserve aussi ; qu'une variété apparaisse, et l'on constate alors une modification de cette matière colorante ; et cette modification ne peut tenir qu'à une modification dans les protoplasmas dont la matière colorante est le produit. Une variation dans la nature des principes immédiats de la plante est donc suivie d'un changement dans la structure apparente. Mêmes observations ont été faites sur d'autres végétaux. Il semble, par conséquent, que les modifications auxquelles est liée la formation des races sont très profondes, puisqu'elles se passent dans les substances constitutives des protoplasmas. Ne peut-on se demander, disais-je il y a une quinzaine d'années en montrant l'importance de ces recherches d'Armand Gautier[1], si la chimie ne sera pas ainsi amenée à aborder expérimentalement les questions relatives à la reproduction des êtres vivants et à la formation des espèces?

Poursuivant dans la voie des explications, on cherche à savoir sous quelles influences se modifient les réactions des matières protéiques protoplasmatiques à la suite desquelles apparaissent des variations de forme. Il y en a vraisemblablement plusieurs en jeu ; je voudrais en indiquer une qui me paraît d'autant plus intéressante qu'elle agit aussi bien sur la matière des animaux que sur celle des végétaux. On a pu provoquer la variation d'une espèce végétale, amener la formation d'une race nouvelle, en introduisant dans les tissus d'une plante les produits de différents insectes. Ainsi l'on voit des rameaux de la menthe poivrée prendre la disposition des sommités fleuries d'un genre voisin, le basilic, quand ces rameaux ont été piqués par un insecte ; et on a trouvé que ces mêmes rameaux, dits basiliqués, produisent une essence dextrogyre d'odeur particulière, et non plus l'essence de menthe lévogyre que donne le reste de la plante. Beaucoup d'autres faits de cette nature sont connus. Mais, et voici la contre-partie de ces observations, ne savons-nous pas que l'inoculation d'un microbe, c'est-à-dire d'une substance végétale, ou des produits de cette cellule végétale, modifie les animaux et même la descendance de ceux-ci ? Témoins les malformations de toutes sortes constatées par les médecins sur les enfants issus de syphilitiques. Nous avons vu, Charrin et moi, se produire des malformations du même genre chez les lapins issus de femelles auxquelles nous avions injecté la toxine pyocyanique. On pourrait multiplier ces

1. Voy. *Revue générale des sciences*, 15 janvier 1892, p. 28.

exemples. — D'autre part, l'inoculation à des végétaux de substances provenant d'autres végétaux détermine des variations brusques des races. Je laisse de côté la question des greffes, car l'influence réciproque du greffon et du porte-greffe est bien peu probable, surtout depuis les recherches si précises du professeur L. Guignard (1907 et 1908) sur la greffe des plantes à acide cyanhydrique. La question qu'il faudrait examiner ici est celle de la vie associée ou symbiose et surtout celle du parasitisme. La vie parasitaire amène des modifications soit dans l'hôte, soit dans le parasite lui-même et ces modifications donnent la raison d'être des formes nouvelles prises par l'un ou par l'autre. C'est que, comme l'a remarqué Ed. Perrier, les parasites sont soumis à la *loi des adaptations réciproques*. Observe-t-on des faits analogues chez les animaux? Si l'action des microbes et de leurs produits peut faire varier les formes animales, si le parasitisme, chez les animaux inférieurs comme chez les végétaux, a le même pouvoir, on ne voit pas jusqu'à présent que, chez les animaux supérieurs, l'influence de produits animaux ou de greffes de parties quelconques ait cette propriété.

Les adaptations dont nous venons de parler concernent l'espèce. Il en est une autre catégorie, celle des adaptations limitées aux individus. Les variations de forme par accommodation individuelle à des conditions différentes de vie sont rares, et cela simplement parce que ces conditions, pour avoir cet effet, doivent se modifier si profondément que l'organisme résiste difficilement à ces modifications. Il en existe cependant; qu'il me suffise de rappeler ce que j'ai dit plus haut de l'hypertrophie cardiaque compensatrice : celle-ci n'est autre chose qu'un phénomène d'adaptation du cœur à de nouvelles conditions mécaniques. Mais les adaptations individuelles les plus fréquentes sont d'ordre fonctionnel. La pathologie en présente de remarquables exemples. Je n'en citerai qu'un, c'est l'ensemble des faits relatifs à l'immunité contre les maladies infectieuses. Les animaux et l'homme se protègent contre ces maladies soit par l'intermédiaire des globules blancs du sang, qui sont doués de la faculté d'englober et de détruire par digestion de nombreux microbes, soit à l'aide de substances formées dans quelques organes et passant dans le sang et qui ont la propriété de neutraliser les substances toxiques produites par divers microbes. Dans les deux cas, d'ailleurs, la défense de l'organisme se fait par un mécanisme chimique, la digestion intraleucocytaire étant, à coup sûr, un phénomène chimique. Quelle éclatante justification de la *force médicatrice* d'Hippocrate que la découverte de

s'imaginent pas, comme ils ont coutume de le faire, qu'ils apportent une solution meilleure ou même une solution quelconque du problème, en recourant à des interventions surnaturelles, de quelque nature que ce soit. » Le principe invoqué par Claude Bernard, « l'idée directrice de l'évolution vitale », si chère à tous les néo-vitalistes, ne serait-elle pas au fond une intervention de même nature? Je sais bien[1] qu'en général Claude Bernard, n'a pas considéré l'idée de direction comme un principe réel et agissant. Il ne s'en est pas moins laissé entraîner à écrire : « C'est l idée vitale qui conserve l'être en reconstituant les parties vivantes, désorganisées par l'exercice ou détruites par les accidents et par les maladies. » Qu'est-ce qu'une idée[2] qui reconstitue des parties vivantes? Grasset lui-même[3] se refuse à voir dans la finalité « une cause qui dirige toujours et nécessairement l'être vivant vers un but heureux ». Les vitalistes, ajoute-t-il, « *constatent* simplement l'*idée* de direction et de défense que Claude Bernard a reconnue et proclamée dans tous les êtres vivants ». Cette idée existe-t-elle ailleurs que dans l'esprit du philosophe? Dans la réalité, il y a des substances qui excitent ou modèrent les fonctions organiques, c'est-à-dire les règlent. Un agent chimique n'est pas une idée. La pensée du Père Secchi n'est-elle pas plus conforme à ce que nous savons maintenant de la vie? « Si l'on prétend, disait-il, que dans l'animal vivant il y a une force de vitalité, une source de force indépendante de l'action moléculaire ordinaire, et qu'il réside en lui une chimie différente de celle des corps inorganiques, cela est faux. »

A la vérité, d'aucuns se demanderont si c'est là toute la vie, ils se diront que, si le problème de la substance et de la forme vivantes et celui des propriétés dites vitales et même celui des coordinations organiques et fonctionnelles paraissent bien résolus dans le sens mécaniste. le problème de l'hérédité et le problème de la conscience restent encore inexpliqués.

1. Voy. E. Gley, *L'irritabilité* (*Dictionn. encyclopédique des sc. méd.*, 4e série, t. XVI, 1889) et *Essais de philosophie et d'histoire de la biologie*, Paris, Masson et Cie, 1900, p. 51.
2. J'ai critiqué ailleurs (*L'irritabilité*, in *Dictionn. encyclopédique des sc. médicales*, 4e série, t. XVI, 1889 et *Essais de philosophie et d'histoire de la biologie*, Paris, 1900, p. 52 et 84) la notion de « l'idée directrice ».
3. *Traité élémentaire de physiopathologie clinique*, t. II, p. 4.

Paris. — L. Maretheux, imprimeur, 1, rue Cassette.

PHYSIOLOGIE. — *Des modes d'extraction de la sécrétine. Un nouvel excitant de la sécrétion pancréatique.* Note de M. **E. Gley.**

Aux moyens actuellement connus pour obtenir une sécrétion plus ou moins abondante de suc pancréatique peut s'en ajouter un autre.

Si, au lieu de faire macérer la muqueuse duodéno-jéjunale dans une solution acide (expérience de W.-M. Bayliss et E.-H. Starling, 1902) ou dans une solution de savon (expérience de C. Fleig, 1903-1904), pour obtenir soit la *sécrétine*, soit la *sapocrinine*, on la fait macérer dans une solution d'albumoses (peptone de Witte à 1 pour 10, 20 ou 40 d'eau salée à 9 pour 1000), et qu'on pratique une injection intra-veineuse, sur un chien, de quelques centimètres cubes du filtrat de cette macération, on voit se produire une sécrétion pancréatique. Même effet, et même plus marqué, quand on injecte un extrait de la muqueuse dans la solution salée de peptone bouillante. J'appellerai *peptocrinine* ce produit de la macération ou de l'extrait peptonés.

Quelques questions sont à examiner.

1° J'ai démontré, il y a plus de 10 ans [1], que l'injection intra-veineuse d'une solution de peptone de Witte provoque la sécrétion pancréatique. La macération peptonée de muqueuse intestinale n'agirait-elle pas par la peptone qu'elle contient? Si l'on essaie de débarrasser cette liqueur de ses albumoses, on constate que les réactifs employés détruisent la *crinine;* après filtration, en effet, la macération est devenue inactive. Force est de recourir à une différenciation physiologique. Celle-ci est d'ailleurs très nette : les solutions de peptone sont, à titre égal, moins actives que les macérations peptonées. Quelques exemples (toutes les expériences sont faites sur des chiens chloralosés) :

Quantité de substance injectée.	Quantité de suc sécrété.	Durée de la sécrétion.
	cm³	m s
3^{cm^3} macération peptonée à 1 pour 10........	4,8	15.30
3^{cm^3} solution de peptone à $\frac{1}{10}$..................	1,5	10

[1] E. Gley, *Action des injections intra-veineuses de peptone sur les sécrétions en général* (*Bull. du Muséum d'Histoire naturelle*, t. III, 29 juin 1897, p. 244); *Sur le mode d'action des substances anticoagulantes du groupe de la peptone. Action de ces substances sur les sécrétions* (in *Cinquantenaire de la Société de Biologie*, p. 701-713. Paris, Masson et Cie, 1899).

Quantité de substance injectée.	Quantité de suc sécrété.	Durée de la sécrétion.
cm³	cm³	m s
2 extrait peptoné à 1 pour 10 à 100°.......	5,4	10.55
2 » »	3,9	7.15
2 » »	5,2	10.30
2 solution de peptone à $\frac{1}{10}$	1,3	7.20
5 » »	3,9	9

Une autre preuve se trouve dans ce fait que les macérations peptonées, non plus de la muqueuse duodénale, mais de la muqueuse de la dernière portion de l'intestin grêle, de l'iléon, sont peu actives:

Quantité de substance injectée.	Quantité de suc sécrété.	Durée de la sécrétion.
cm³	cm³	m s
4 macération duodénale peptonée à 1 pour 20.........	1,5	4.20
4 macération de l'iléon peptonée à 1 pour 20.........	0,4	4
2 macération duodénale peptonée à 1 pour 20.........	5,2	10.40
2 macération de l'iléon peptonée à 1 pour 20.........	1,3	7.20

2° Puisque les extraits à chaud sont plus actifs que les macérations, on peut se demander si l'eau salée bouillante, à elle seule, n'extrairait pas de la muqueuse une *crinine*. Or, j'ai trouvé que les extraits de muqueuse duodéno-jéjunale faits à 100° non seulement dans l'eau salée, mais aussi dans l'eau potable ordinaire et même dans l'eau distillée (il suffit de maintenir les liqueurs à l'ébullition pendant 5-10 minutes), manifestent une action sécrétoire des plus nettes ([1]). Exemples :

Extraits aqueux à 100°.	Sécrétion.
cm³	
2 eau salée.....................	13 gouttes
2 eau ordinaire.................	8 »
2 eau distillée.................	6 »
5 eau salée.....................	26 »
5 eau ordinaire.................	17 »

Ces extraits se comportent toujours ainsi, ceux avec l'eau salée étant les plus actifs et ceux avec l'eau distillée ayant la moindre activité. J'ai vu cependant quelquefois ces derniers être tout à fait inactifs.

([1]) Ce fait n'avait pas échappé à Bayliss et Starling (*Journ. of Physiol.*, t. XXVIII, 1902, p. 325-353) qui le signalent incidemment (p. 340 et 341); il a été retrouvé par Delezenne et Pozerski (*C. R. de la Soc. de Biologie*, t. LVI, 11 juin 1904, p. 987). Ces auteurs n'ont employé que les extraits dans l'eau salée.

Il me semble que ces faits doivent modifier la conception généralement admise sur la formation de la sécrétine qui, d'après Bayliss et Starling, dont l'opinion a été très généralement adoptée, proviendrait d'une substance mère, seule préexistante dans la muqueuse, la *prosécrétine*. La sécrétine doit être préformée dans la muqueuse, puisque l'eau chaude suffit à l'en extraire; soluble dans l'eau distillée ou l'eau ordinaire à 100°, elle est plus soluble dans l'eau salée à la même température et plus encore dans les solutions acides, les solutions de savon et les solutions peptonées.

3° La peptocrinine est en général plus active que la sécrétine (préparée, bien entendu, simultanément avec une portion de la même muqueuse). Quelques exemples :

Quantité de substance injectée.		Quantité de suc sécrété.	Durée de la sécrétion.
cm³		cm³	m s
3	peptocrinine	3,5	16.00
3	peptocrinine	4,8	15.30
3	sécrétine	2	10
2	peptocrinine	5,4	10.55
2	peptocrinine	3,9	7.15
2	peptocrinine	5,2	10.30
2	sécrétine	1,4	8
2	sécrétine	1,4	7.30
2	peptocrinine	84 gouttes	
2	sécrétine	62 »	

Dans deux expériences cependant j'ai trouvé la sécrétine plus active, donnant lieu à une sécrétion triple de celle que provoquait la peptocrinine.

4° Les extraits peptonés à 100° sont plus actifs que les macérations peptonées [1]. Ces extraits peptonés sont plus actifs que les extraits salés correspondants, faits à 100°.

Les extraits peptonés sont d'autant plus actifs que la proportion de peptone est plus grande; les extraits à 1 pour 10 sont les plus actifs, puis viennent ceux à 1 pour 20 et enfin ceux à 1 pour 40. Les macérations peptonées à 1 pour 40 sont quelquefois très peu actives. Alors que les extraits à 1 pour 10 ou pour 20, faits à 60°, sont souvent très actifs, ceux à 1 pour 40, faits à cette température, se montrent presque inactifs.

---

[1] Il en est de même d'ailleurs de la sécrétine préparée à chaud qui se montre plus active que la macération acide; ce qui s'explique par ce que je viens de dire de l'action de l'eau bouillante sur la muqueuse.

5° L'injection intra-veineuse de macération ou d'extrait peptonés provoque une chute de la pression artérielle analogue à celle que détermine la sécrétine. Je ne puis dans cette Note signaler que ce fait. Dans un travail ultérieur prendront place les faits que j'ai recueillis concernant les propriétés physiologiques de la peptocrinine.

(25 juillet 1910.)

GAUTHIER-VILLARS, IMPRIMEUR-LIBRAIRE DES COMPTES RENDUS DES SÉANCES DE L'ACADÉMIE DES SCIENCES.
45891 Paris. — Quai des Grands-Augustins, 55.

Extrait des *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie.*
(Séance du 1er Avril 1911. — Tome LXX, p. 519.)

ACTION DES EXTRAITS SALÉS A CHAUD DE MUQUEUSE GASTRIQUE ET DE MUQUEUSE ILÉALE (*chloruro-crinines*) SUR LA SÉCRÉTION PANCRÉATIQUE,

par E. GLEY.

J'ai montré que les extraits de muqueuse duodéno-jéjunale dans l'eau salée à 9 p. 1000 à 100 degrés provoquent une abondante sécrétion pancréatique (1).

Antérieurement nous avions vu, L. Camus et moi, que de la muqueuse gastrique les solutions d'acide chlorhydrique extraient de la sécrétine (2). J'ai cherché si l'eau salée à 100 degrés peut extraire aussi de la sécrétine de cette même muqueuse, soit de la muqueuse totale, soit de la muqueuse pylorique ou de celle du reste de l'estomac. Or, tous ces extraits salés sont actifs, comme le prouvent les tracés que je présente à la Société (voy. fig. 1 et 2) ; ceux faits avec la muqueuse pylorique sont cependant plus actifs que les autres.

(1) *Comptes rendus de l'Acad. des sciences*, CLI, p. 345, 25 juillet 1910.

(2) *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, 7 juin 1902, p. 648.

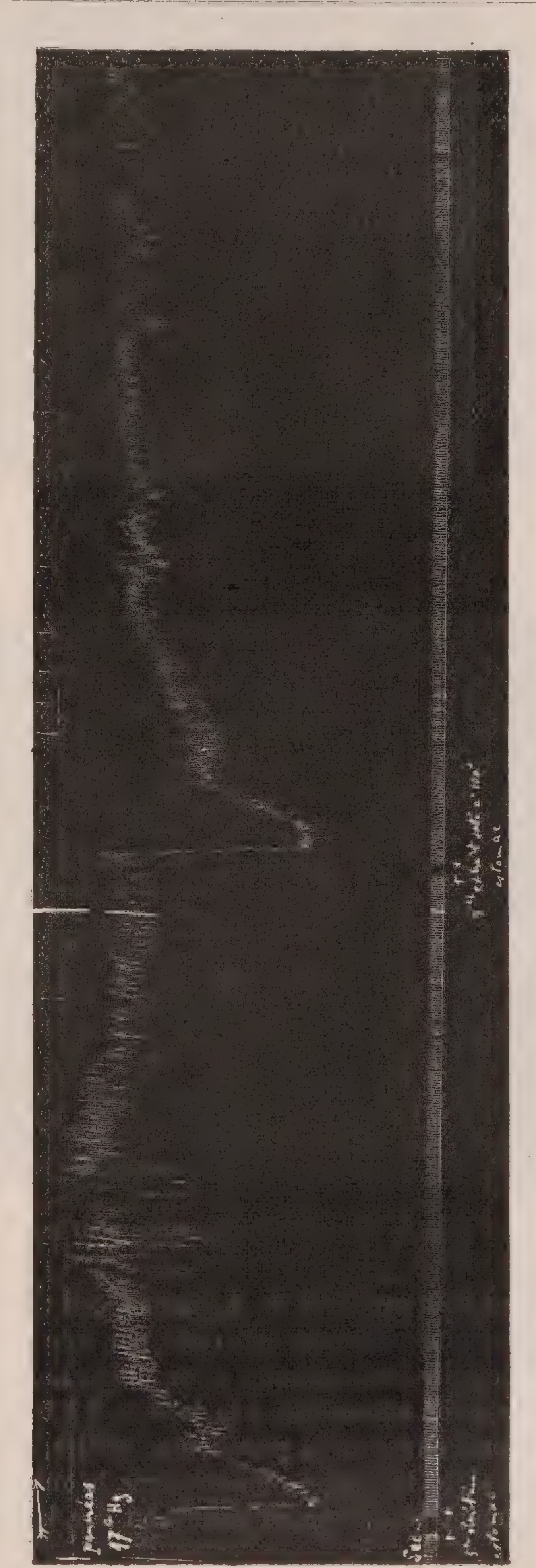


FIG. 1. — Ligne supérieure : écoulement pancréatique ; 2e ligne : tracé de la pression carotidienne ; 3e ligne : secondes.
Tracé réduit de 1/3.

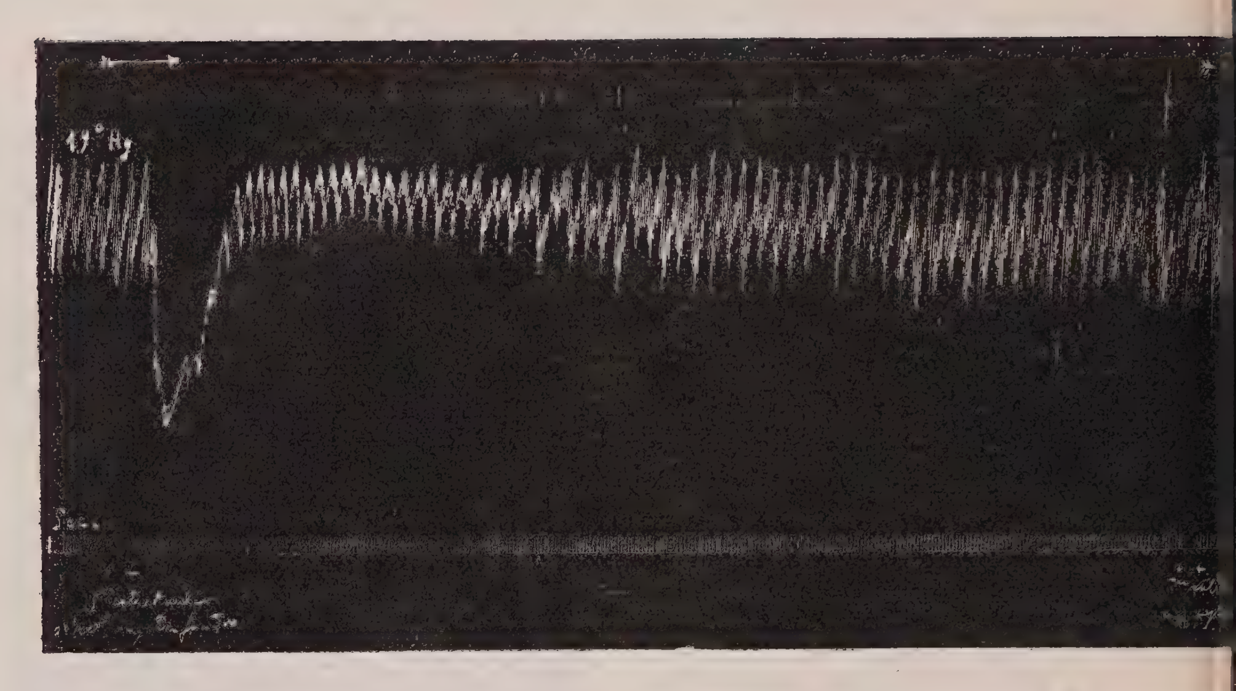


Fig. 2. — Mêmes indications q

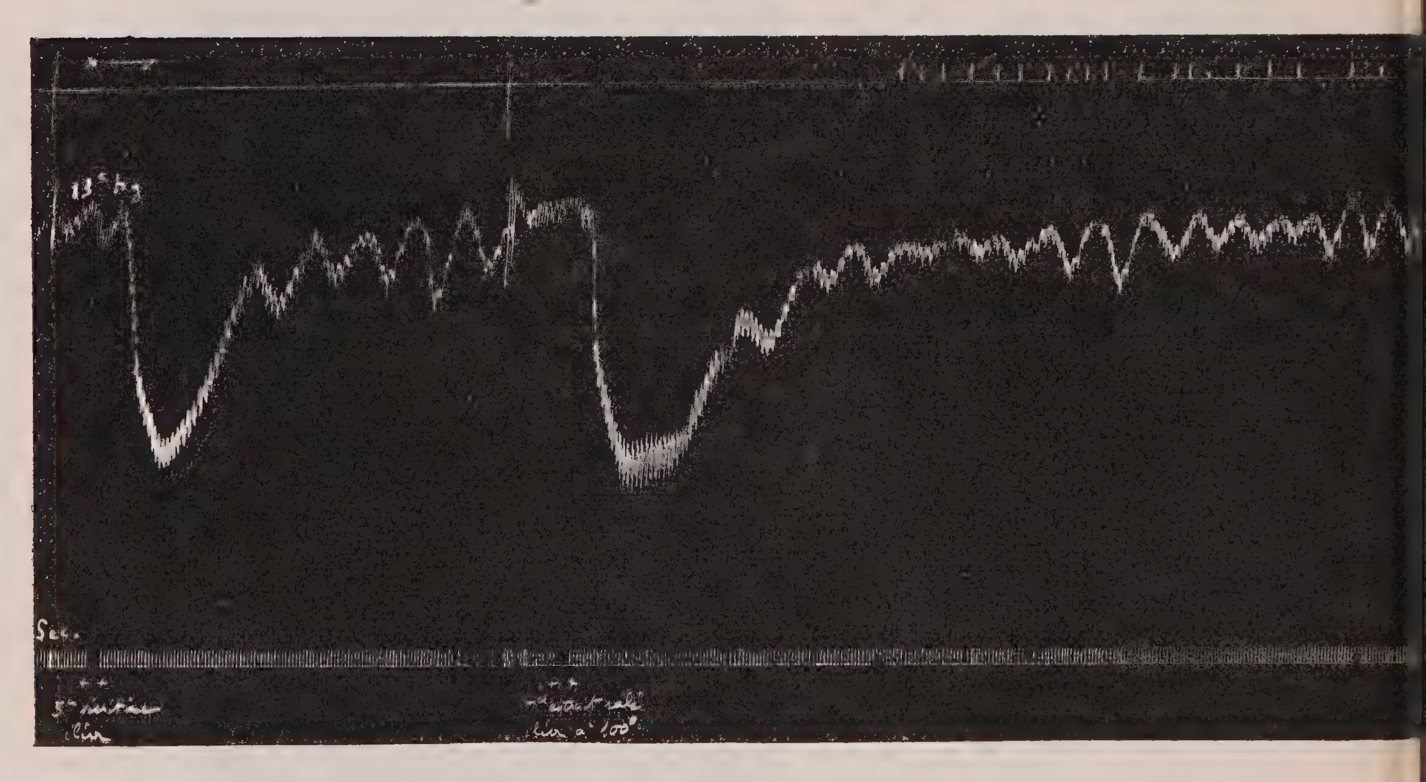
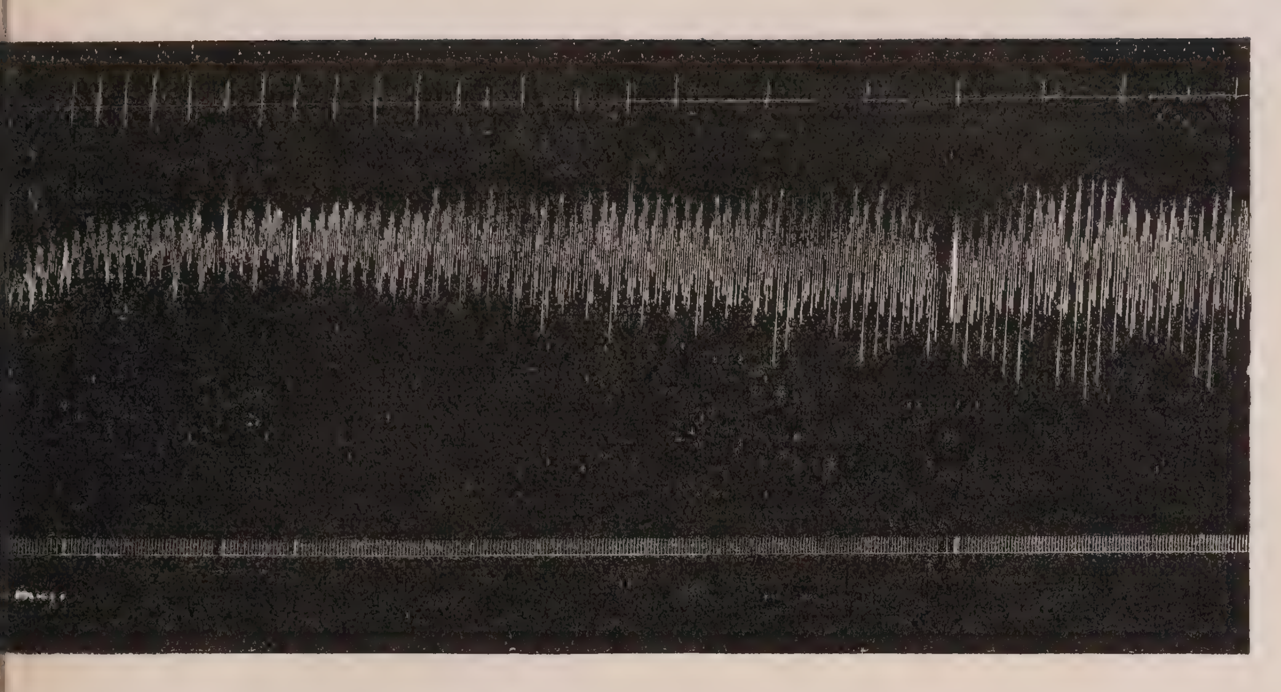


Fig. 3. — Mêmes indications que pour les figures précédentes. — Tracé réduit de 1/3

Tous sont préparés de la même façon : un poids donné de muqueuse préalablement broyée est traité par une quadruple quantité d'eau ; on fait bouillir cinq minutes et on filtre ; le filtrat, injecté dans une veine, sur le chien chloralosé, à la dose de 2 à 5 centimètres cubes, détermine une forte chute de la pression artérielle, puis la sécrétion du pancréas.

On peut de même obtenir avec la muqueuse de l'iléon un extrait également actif, comme on le voit sur la figure 3. Ce fait est d'autant



la figure 1. — Tracé réduit de 1/3.

plus intéressant que l'on admet communément, à la suite de Bayliss et Starling, que cette muqueuse ne fournit pas de sécrétine. Et l'on voit par là que l'eau salée bouillante, conformément à ce que j'ai déjà eu l'occasion de dire (*loc. cit.*), est un solvant de la sécrétine qui peut être supérieur aux solutions acides. — Les extraits salés de muqueuse iléale n'ont aucune action sur la sécrétion salivaire. — Une injection préalable d'atropine n'empêche pas l'action de l'extrait salé de l'iléon. Et de ce fait on peut encore inférer que cet extrait contient bien de la sécrétine, puisque nous avons démontré, L. Camus et moi, que la sécrétine proprement dite conserve son pouvoir chez les chiens atropinisés (1).

Comme les extraits de muqueuse gastrique, ceux de la muqueuse de l'iléon abaissent la pression artérielle; cette chute de pression ne dure que peu de temps, et la sécrétion pancréatique ne s'établit en général que quand déjà la pression est revenue à son niveau primitif.

Tous les extraits dont je me suis servi ont été faits avec de la muqueuse de chien. Pour abréger, on pourrait les appeler *chloruro-crinines*, gastrique ou iléale.

Les extraits salés, faits dans les mêmes conditions, de muqueuse du gros intestin se sont montrés inactifs. Cependant j'ai obtenu une fois une faible sécrétion (3 gouttes) avec un extrait de la muqueuse du gros intestin, non pas du chien, mais du lapin. J'ai de même, dans deux expériences, constaté une légère action sécrétoire de la macération

(1) L. Camus et E. Gley. *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, 26 avril 1902, p. 465, et *Arch. des sc. biol.*, Saint-Pétersbourg, t. XI, suppl., p. 201-210, 1904.

acide de la muqueuse du gros intestin (gros intestin du chien); il est vrai que, dans ces deux cas, j'ai décelé dans ces préparations la présence d'albumoses (1), et on se rappelle sans doute que j'ai démontré, dès 1897, l'action sécrétoire de ces composés (2).

(1) Les préparations avaient été faites à la température du laboratoire (20 degrés) (macération de deux heures), puis abandonnées pour la nuit dans une pièce froide et, le lendemain matin, décantées et portées, pour pouvoir être conservées, à l'ébullition pendant cinq minutes.

(2) E. Gley. Action des injections intraveineuses de propeptone sur les sécrétions en général (*Bulletin du Muséum d'Histoire naturelle*, III, p. 264, 29 juin 1897); — Sur le mode d'action des substances anticoagulantes du groupe de la propeptone (*Cinquantenaire de la Soc. de Biol.*, Paris, Masson et Cie, 1899, p. 701-713).

Paris. — L. Maretheux, imprimeur, 1, rue Cassette. — 8550.

Extrait des *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*.
(Séance du 27 Mai 1911. — T. LXX, p. 866.)

Sur l'antagonisme de l'adrénaline et de la sécrétine,

par E. Gley.

On a soutenu récemment (1) que l'action de la sécrétine est empêchée par une injection préalable d'adrénaline, et on a vu dans ce fait un argument en faveur de la thèse d'un antagonisme entre les fonctions surrénales et les fonctions du pancréas. Il vient d'abord à l'esprit, cependant, que ce phénomène, s'il est réel, pourrait être dû à l'élévation de la pression artérielle et à la vaso-constriction consécutives à l'injection d'adrénaline. De fait, W. Edmunds (2) a vu que d'autres substances

(1) R. Pemberton et J. E. Sweet, *Arch. of intern. Med.*, I, p. 628, 1908; et 1910, pp. 466-481.
(2) Ch. Wallis Edmunds. *The J. of Pharmac. and exper. Therapeut.*, I, p. 335; 1909.

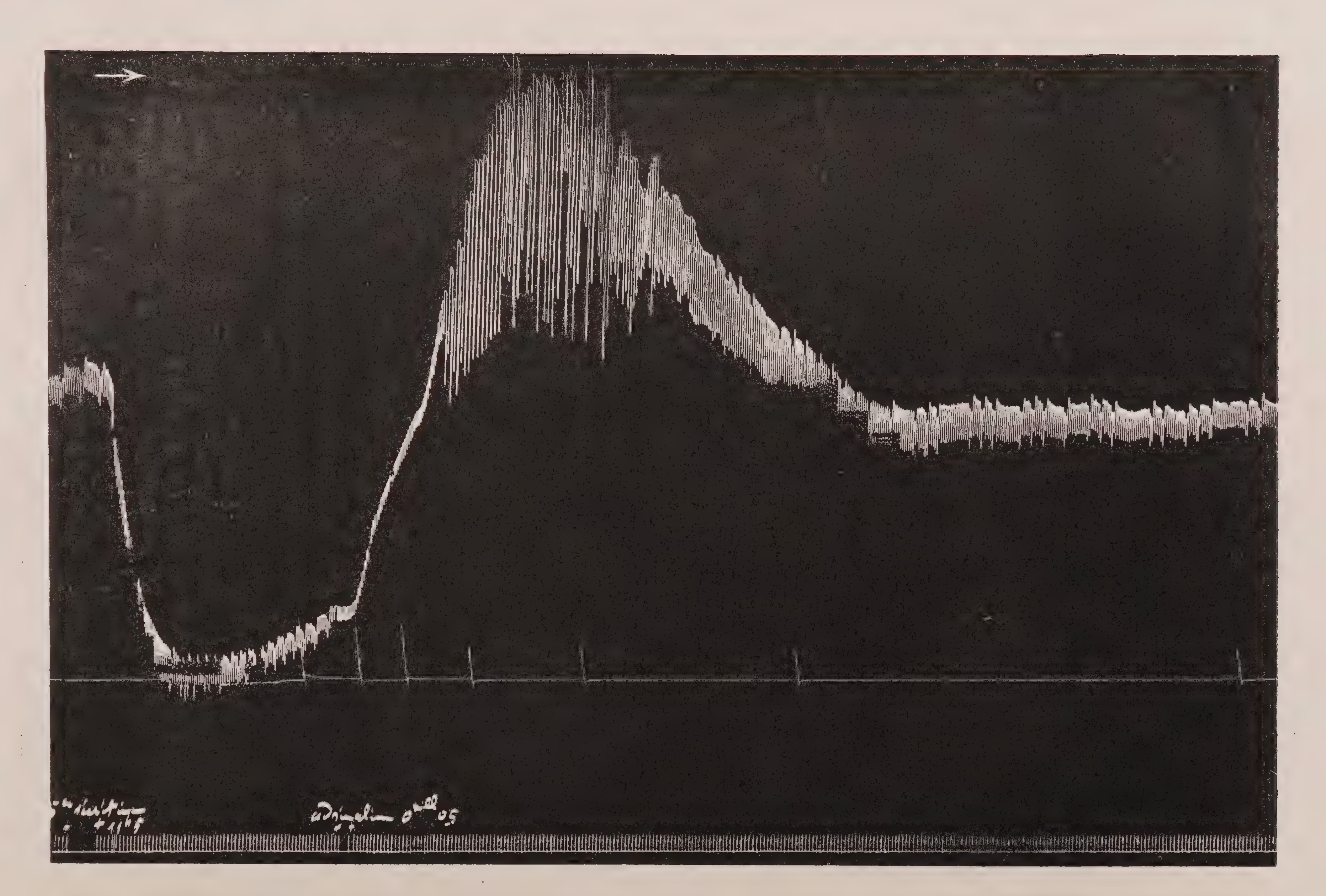


FIG. 1. — Pression dans la carotide gauche. Au-dessous, écoulement du suc pancréatique. Sur la ligne inférieure, avec le temps en secondes, s'inscrit le zéro de la pression. — Avant cette expérience, l'injection de 2 c. c. de la même sécrétine seule a donné 3 gouttes de suc et, après, l'injection de 5 c. c. a donné 7 gouttes.

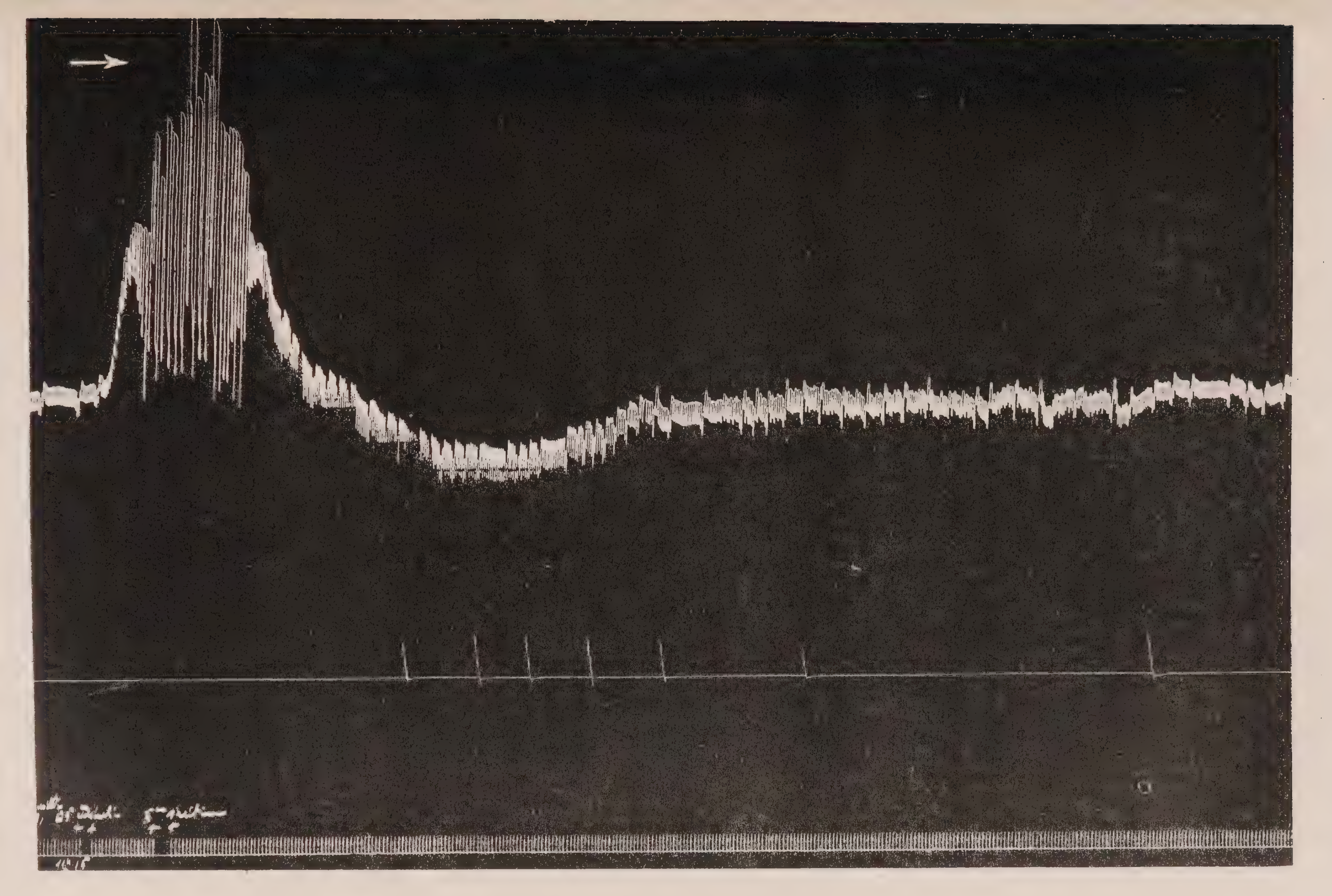


Fig. 2. — Mêmes indications que pour la figure 1.

dont l'action vaso-constrictive est bien connue, la nicotine, l'ergotoxine, la strophantine, suspendent la sécrétion pancréatique provoquée par des injections de sécrétine; l'action antagoniste prétendue de l'adrénaline n'est donc pas spécifique. De son côté, notre collègue E. Wertheimer (1), dans un intéressant travail, a montré que la nicotine et la strychnine ralentissent la sécrétion pancréatique en vertu de leurs propriétés vaso-constrictives, comme l'adrénaline. Il admet cependant que cette dernière agit aussi sur la cellule glandulaire, pour les raisons suivantes : parce que, pour une élévation égale de la pression artérielle, la strychnine ne ralentit pas la sécrétion au même degré que l'adrénaline; parce que, si on diminue l'action hypertensive de l'adrénaline par l'injection d'une forte dose de sécrétine, très hypotensive, l'adrénaline peut néanmoins réduire la sécrétion; et enfin parce que l'injection souscutanée d'adrénaline, qui n'amène pas d'élévation de la pression artérielle, détermine cependant une diminution de la sécrétion pancréatique.

Dans une série d'expériences, que j'avais faites quand j'eus connaissance du travail de Pemberton et Sweet, j'ai constaté que, en général, l'adrénaline n'empêche nullement l'action de la sécrétine.

Ces expériences ont été réalisées sur des chiens anesthésiés par le chloralose (0 gr. 10 par kilogramme), à fistule pancréatique extemporanée. La pression artérielle était enregistrée en même temps que l'écoulement du suc pancréatique s'inscrivait au moyen de mon rhéographe. Les injections étaient pratiquées de la façon suivante : l'activité de la sécrétine employée étant d'abord déterminée, ou bien on pratiquait une nouvelle injection de sécrétine, à la dose reconnue efficace, et, dès que la sécrétion s'établissait, dès la première goutte, on injectait l'adrénaline; ou bien on faisait d'abord l'injection d'adrénaline à dose faible, mais nettement suffisante pour déterminer une élévation de pression de plusieurs centimètres de mercure, et, dès que la pression artérielle s'élevait, on pratiquait l'injection de sécrétine.

Ces conditions m'ont paru très favorables à l'observation d'un antagonisme entre les deux substances, si cet antagonisme existait. C'est ainsi, par exemple, que l'on constate aisément l'antagonisme entre la pilocarpine et l'atropine.

Je résume ci-dessous les principaux résultats obtenus.

Dans la première condition (injection de sécrétine précédant celle d'adrénaline), l'élévation de pression déterminée par l'adrénaline est de même grandeur et de même durée que s'il n'avait point été injecté de sécrétine, mais, d'autre part, la sécrétion pancréatique ne s'arrête nullement, et la quantité de suc qui s'écoule ne diminue pas. Dans la seconde condition

(1) *L'Écho médical du Nord*, 19 février 1911.

(injection d'adrénaline précédant celle de sécrétine), l'élévation de pression provoquée par l'adrénaline n'est pas modifiée quant à sa grandeur, mais sa durée est réduite de moitié environ; et, d'autre part, la sécrétion commence plus tardivement, quand le phénomène vaso-constricteur est à peu près terminé, mais elle ne subit aucune diminution. Comme exemples de ces faits, je présenterai les deux tracés ci-joints (fig. 1 et 2).

J'ai fait alors une autre série d'expériences desquelles il ressort qu'il peut y avoir manifestation d'une action antagoniste des deux substances. Dans ces expériences, la sécrétine était injectée immédiatement après l'adrénaline, ou inversement celle-ci immédiatement après la première; entre les deux injections, il n'existait qu'un intervalle de trois à six secondes. Dans cette condition, l'effet vaso-constricteur de l'adrénaline est supprimé, surtout si la dose de sécrétine est un peu forte; son effet cardiaque (ralentissement primitif et surtout renforcement des contractions) persiste encore, mais atténué; quant à la sécrétion pancréatique, elle diminue de moitié et se produit avec un retard de une minute au moins par rapport à son début normal (voy. fig. 3); dans quelques cas, elle a été presque supprimée (trois fois). Tel est du moins le résultat obtenu six fois sur huit expériences de ce type; les deux autres fois, dans cette condition, l'effet sécréteur de la sécrétine n'a point été atténué.

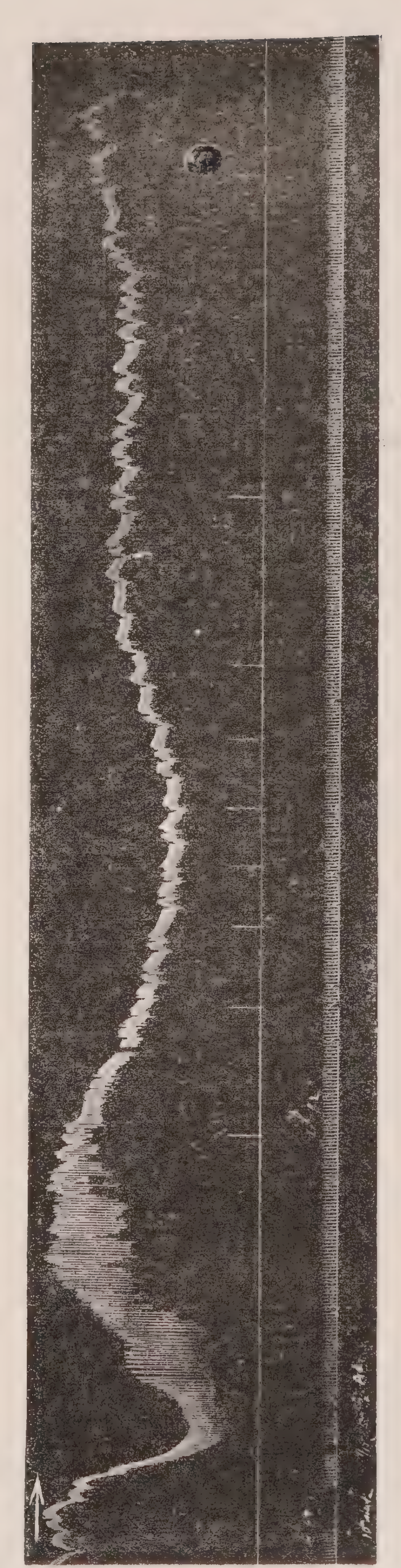


Fig. 3. — Mêmes indications que pour les figures 1 et 2. Réduction : 1/4.

Avant cette expérience, une injection de 10 c. c. de la même sécrétine seule a provoqué un écoulement de 19 gouttes. Dans une autre partie du tracé qui fait suite à celle qui est représentée ci-dessus, malgré l'injection d'adrénaline six secondes après l'injection de sécrétine, il y a eu un écoulement de 14 gouttes; l'effet de l'adrénaline a donc été très peu marqué.

Quelle conclusion tirer de ces faits? Il est possible assurément, comme l'ont montré déjà les observations de W. Edmunds et celles de Wertheimer, que l'augmentation de pression artérielle causée par

l'adrénaline ou par d'autres substances vaso-constrictives réduise la sécrétion pancréatique due à la sécrétine; mais cette relation n'existe pas à coup sûr, comme on le voit par mes expériences. Il est possible aussi, comme l'ont montré les observations de Pemberton et Sweet et surtout celles de Wertheimer, que l'adrénaline empêche la sécrétion pancréatique par une action sur la cellule glandulaire, mais ce phénomène ne se produit pas non plus à coup sûr, comme on le voit dans la seconde série de mes expériences. Ce n'est que quand l'adrénaline a été injectée immédiatement avant la sécrétine que son action empêchante a pu se manifester; il est donc possible qu'elle se fixe sur la cellule pancréatique et en ralentisse l'activité. Encore cette action n'est-elle pas durable. Quand la sécrétine a été injectée en premier lieu, si elle a pu parvenir au pancréas avant l'adrénaline, elle aura tout son effet, malgré l'injection immédiatement consécutive d'adrénaline. Ces résultats établissent, ce me semble, que cet antagonisme entre l'adrénaline et la sécrétine, quand il se manifeste, ne s'exerce que dans des limites assez restreintes.

Paris. — L. Maretheux, imprimeur, 1, rue Cassette. — 8844.

Extrait des *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie.*
(Séance du 1er Juillet 1911. — T. LXXI, p. 23.)

L'ADRÉNALINE EXERCE-T-ELLE UNE ACTION ANTAGONISTE DE CELLE DES ALBUMOSES OU DE LA PILOCARPINE SUR LES SÉCRÉTIONS PANCRÉATIQUE ET SALIVAIRE ?

par E. GLEY.

En raison des faits que j'ai rapportés dans une note précédente (*Soc. de Biologie*, 27 mai 1911, p. 866), il était intéressant de rechercher si l'on peut déceler une action antagoniste de l'adrénaline sur les substances qui font sécréter le pancréas, autres que la sécrétine. Dans ce but, j'ai choisi un excitant de la sécrétion pancréatique que l'on peut considérer, sinon comme spécifique, du moins comme électif (1), les solutions d'albumoses (peptone de Witte). D'autre part, j'ai comparé l'effet de cet excitant et sur le pancréas et sur la glande sous-maxillaire à celui de la pilocarpine, par rapport à l'action antagoniste supposée de l'adrénaline.

Toutes mes expériences ont été faites sur le chien chloralosé. La pression artérielle était enregistrée dans une carotide, en même temps que les sécrétions étudiées l'étaient au moyen de mon rhéographe. Presque toujours l'injection d'adrénaline a eu lieu après celle de l'agent sécréteur, peptone ou pilocarpine (2).

Dans ces conditions une injection intra-veineuse de peptone, à dose suffisante, continue à produire son effet, après l'injection d'adrénaline, comme on le voit sur la figure 1. Cependant, au moment où la pression artérielle est élevée, la sécrétion se ralentit ; mais c'est là un effet passager, tenant seulement à la modification circulatoire, à la vaso-constriction produite ; la quantité de liquide sécrété reste la même, l'action sur la glande peut donc être considérée comme identique.

Il en est de même avec la pilocarpine. La sécrétion salivaire bien établie et la sécrétion pancréatique commençant sous l'influence de cette substance, on injecte une dose d'adrénaline suffisante pour produire une élévation marquée de la pression artérielle ; la sécrétion salivaire se ralentit et la sécrétion pancréatique se suspend pendant la phase de pression maxima, la seconde étant d'ailleurs plus fortement influencée par la modification circulatoire ; si l'on injecte alors une nouvelle et plus forte dose d'adrénaline, les mêmes phénomènes se reproduisent ; la sécrétion salivaire peut être alors interrompue pendant un moment, comme tout à l'heure la pancréatique. Le tracé de la figure 2 est un bel exemple de ces réactions. J'ai même des expériences par lesquelles on voit que l'adrénaline n'a même pas ralenti la sécrétion de la glande sous-maxillaire provoquée par une injection préalable de pilocarpine (voy. fig. 3).

(1) Je démontrerai ce point dans une note ultérieure.

(2) Voy. les remarques faites à ce propos dans ma note ci-dessus citée, p. 867.

Fig. 1.

Réduction : 1/8.

Dans d'autres expériences l'adrénaline a été injectée avant la peptone. La sécrétion pancréatique ne s'en est pas moins produite, égale en quantité à celle qu'avait auparavant provoquée une injection témoin de peptone.

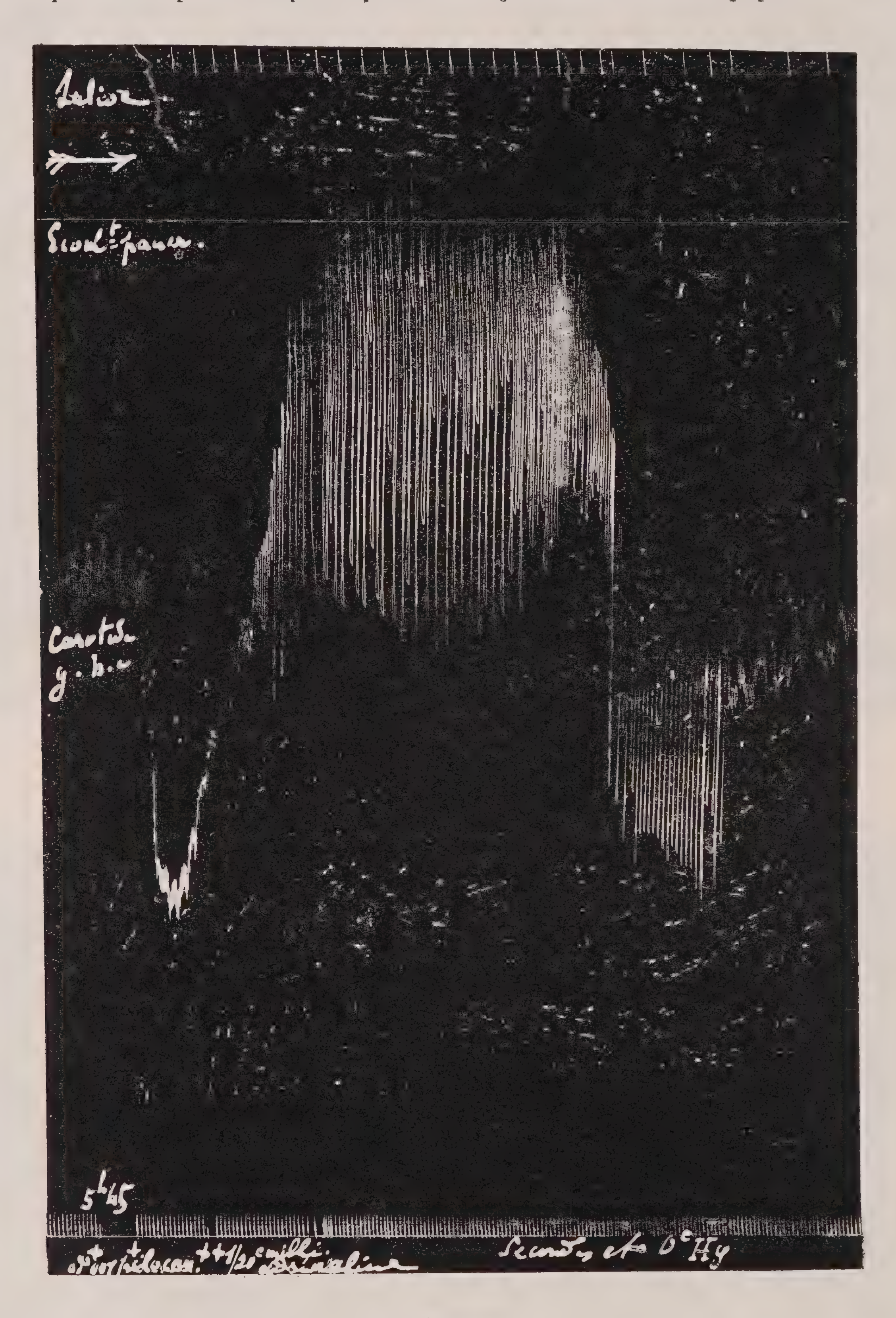


Fig. 3.

Ces faits montrent qu'il n'y a pas antagonisme spécifique entre l'adrénaline et les albumoses ou la pilocarpine, par rapport à l'action sécrétoire de ces substances.

Paris. — L. Maretheux, imprimeur, 1, rue Cassette. — 9034.

Extrait des *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*.
(Séance du 8 Juillet 1911. — T. LXXI, p. 82.)

Action élective des albumoses sur la sécrétion pancréatique,

par E. Gley.

J'ai montré en 1897-1899 (1) que les albumoses sont des excitants de toutes les sécrétions. Telle est cependant la différence des doses qui donnent lieu à telle ou telle sécrétion que l'on peut admettre que ces substances ont une action quasi élective sur les glandes dont elles provoquent le fonctionnement à très faible dose, alors que les autres glandes ne réagissent nullement. C'est ce que j'ai reconnu pour le pancréas.

En enregistrant simultanément, sur des chiens chloralosés sur lesquels les variations de la pression artérielle sont en même temps inscrites, l'écoulement de la salive sous-maxillaire, de la bile (le canal cystique ayant été préalablement lié) et du suc pancréatique, on observe une sécrétion pancréatique plus ou moins abondante pour des doses d'albumoses (peptone de Witte) de 0 gr. 01 à 0 gr. 05 par kilogramme d'animal (2), ces doses étant absolument sans effet sur les autres sécrétions susdites. Il est facile de constater aussi en même temps qu'il ne se produit pas davantage de sécrétion lacrymale ou nasale. Pour que la sécrétion sous-maxillaire s'établisse, il faut employer des doses de 0 gr. 15 à 0 gr. 20 par kilogramme; encore est-elle souvent très faible avec la dose de 0 gr. 15. En général, les doses de 0 gr. 01 à 0 gr. 03 de peptone par kilogramme ne déterminent qu'une sécrétion pancréatique

(1) E. Gley. Action des injections intra-veineuses de propeptone sur les sécrétions en général. *Bull. du Muséum d'histoire naturelle,* III, p. 266; 29 juin 1897; — Action des substances anticoagulantes du groupe de la propeptone sur les sécrétions. *Ibid.*, IV, p. 278; 28 juin 1898; — Sur le mode d'action des substances anticoagulantes du groupe de la propeptone. Action de ces substances sur les sécrétions. *Cinquantenaire de la Soc. de Biologie*, Paris, Masson et C[ie], 1899, p. 701.

(2) L'efficacité des doses de 0 gr. 02 à 0 gr. 04 de peptone par kilogramme a déjà été indiquée par L. Camus et E. Gley (Sécrétion pancréatique active et sécrétion inactive. *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, 1[er] mars 1902, p. 241. Voy. aussi des mêmes auteurs : Recherches sur l'action antagoniste de l'atropine et de divers excitants de la sécrétion pancréatique. *Arch. des sciences biologiques*, Saint-Pétersbourg, XI, suppl., p. 201, 1904).

ANIMAUX	HEURES des injections.	QUANTITÉS injectées par kilogr.	SÉCRÉTION salivaire.	SÉCRÉTION BILIAIRE	SÉCRÉTION pancréatique.	PRESSION CAROTIDIENNE
I. Chien roquet, 4 ans. 8 kilogr. 900.	4 h. 15	0 gr. 01	0	0	2 gouttes.	Pas de variation.
	4 h. 21	0 gr. 02	0	1	4 gouttes.	Chute de 6 millimètres.
	4 h. 27	0 gr. 05	0	Pas d'augmentation.	7 gouttes.	Chute de 3 centimètres.
	4 h. 41	0 gr. 05	0	—	6 gouttes.	Chute de 5 à 6 centimètres.
II. Vieux chien, 12 kilogrammes.	4 h. 15	0 gr. 01	0	Pas d'augmentation.	7 gouttes.	Chute de 5 à 6 centimètres.
	4 h. 23	0 gr. 02	0	—	10 gouttes.	Chute de 10 centimètres.
	4 h. 33	0 gr. 03	0	—	9 gouttes.	Chute de 8 centimètres.
	4 h. 45	0 gr. 05	0	—	11 gouttes.	Chute de 9 centimètres.
III. Chien bull, 4 ans, 11 kilogr. 400.	3 h. 48	0 gr. 01	0	Pas d'augmentation.	0	Pas de variation.
	3 h. 50	0 gr. 02	0	4 g. en 45 m. au lieu de 3.	0	—
	3 h. 54	0 gr. 03	0	Pas d'augmentation.	3 gouttes.	—
	4 h. 2	0 gr. 03	0	»	4 gouttes.	—
	4 h. 9	0 gr. 10	0	3 g. en 45 m. au lieu de 1 à 2 g.	17 gouttes.	Chute de 8 centimètres.
IV. Chien caniche noir, vieux, 14 kilogrammes.	4 h. 9	0 gr. 02	0	Pas d'augmentation.	4 gouttes.	Chute de 3 cent. 4.
	4 h. 14	0 gr. 05	0	»	13 gouttes.	Chute de 5 cent. 8.
	4 h. 29 m. 20 s.	0 gr. 20	10	7 g. dans les 10 m. qui suivent l'injection (1).	6 gouttes.	Chute de 6 centimètres.
V. Chien roquet, 1 an, 9 kilogr. 300.	3 h. 58	0 gr. 02	0		5 gouttes.	Chute de 9 centimètres.
	4 h. 41	0 gr. 03	0		8 gouttes.	Chute de 8 centimètres.
	5 h. 52	0 gr. 20	0		1 goutte.	Chute de 4 centimètres.
VI. Chien bâtardé, 2 ans, 9 kilogr. 250	3 h. 58	0 gr. 02	0		13 gouttes.	Chute de 12 centimètres.
	4 h. 7 m. 30 s.	0 gr. 03	1		5 gouttes.	Chute de 13 centimètres.
	4 h. 31	0 gr. 05	0		10 gouttes.	Chute de 14 centimètres.
	4 h. 42	0 gr. 05	0		1 goutte.	Chute de 4 centimètres (très brève).
	4 h. 59 m. 30 s.	0 gr. 15	2		22 gouttes.	Chute de 13 centimètres.
VII. Chien bâtardé, 2 ans, 11 kilogr. 750.	3 h. 26	0 gr. 02	0		12 gouttes.	Chute de 6 centimètres.
	3 h. 43 m. 30 s.	0 gr. 03	0		13 gouttes.	Chute de 7 centimètres.
	3 h. 59 m. 40 s.	0 gr. 04	0		13 gouttes.	
	4 h. 26	0 gr. 15	8		26 gouttes.	Chute de 8 centimètres.
	4 h. 56	0 gr. 15	0		2 gouttes.	Chute de 2 cent. 6.
VIII. Chien bâtardé, 2 ans, 17 kilogr. 100.	4 h. 3 m. 20 s.	0 gr. 03	0		56 gouttes.	Chute de 10 centimètres.
	4 h. 33 m. 45 s.	0 gr. 03	0		46 gouttes.	Chute de 2 centimètres à 2 cent. 5.

(1) Dans les dix minutes précédentes, il n'y avait pas eu de sécrétion.

modérée; exceptionnellement cependant, la dose de 0 gr. 03 peut provoquer un écoulement très abondant, comme on le voit dans l'expérience VIII (tableau). Il se rencontre, en effet, des chiens particulièrement sensibles à cet excitant.

Voici quelques exemples de ces faits dans le tableau ci-contre :

On a quelquefois avancé que l'action des solutions d'albumoses sur la sécrétion pancréatique est un phénomène inconstant et qui ne se produit qu'avec de fortes doses, bien différent par conséquent de la sécrétion provoquée par les injections de sécrétine. Les nombreuses expériences que j'ai eu l'occasion de faire depuis plus de dix ans sur les excitants de la sécrétion pancréatique m'ont, au contraire, montré que l'action de la peptone est constante, aux doses que nous avons fixées, L. Camus et moi, et aux doses supérieures, et que cette action peut être reproduite, au cours de la même expérience, à la condition d'augmenter légèrement et progressivement la quantité injectée. Il y a même des cas où l'on peut observer à plusieurs reprises une action modérée et se maintenant identique pendant assez longtemps, de la même faible dose de peptone, comme il est de règle avec les solutions de sécrétine; l'expérience ci-dessous en donne un exemple :

ANIMAL	HEURES des injections.	QUANTITÉS injectées.	SÉCRÉTION pancréatique.	PRESSION carotidienne.
IX. Chien fox, 1 an, 10 kil. 200	11 h. 9 m.	0 gr. 03 par kil.	33 gouttes.	Chute de 10 centim.
	11 h. 23 m. 45 s.	0 gr. 02 par kil.	6 gouttes.	Chute de 0 cent. 5.
	11 h. 31 m. 55 s.	0 gr. 03 par kil.	11 gouttes.	Chute très brève de 2 à 3 centim.
	11 h. 43 m. 50 s.	0 gr. 03 par kil.	11 gouttes.	
	11 h. 51 m. 30 s.	0 gr. 03 par kil.	11 gouttes.	
	11 h. 59 m. 50 s.	0 gr. 03 par kil.	13 gouttes.	

Il résulte de tous ces faits que les solutions d'albumoses exercent une action réellement élective sur la sécrétion pancréatique.

Paris. — L. MARETHEUX, imprimeur, 1, rue Cassette. — 9066.

Extrait des *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie.*
(Séance du 16 Mars 1912. — T. LXXII, p. 465.)

Action des différents solvants de la sécrétine et des excitants de la sécrétion pancréatique, et leur classification physiologique,

par E. Gley.

Les extraits de muqueuse intestinale dans l'eau bouillante (salée de préférence) et, d'autre part, les macérations de cette muqueuse dans l'eau salée peptonée (à 1 p. 10 ou 1 p. 20 de peptone), injectés dans la veine d'un chien à la dose de quelques c.c., provoquent la sécrétion pancréatique (1).

Les propriétés physiologiques de ces produits ne paraissent pas différentes de celles que l'on reconnaît aux macérations acides ou dans les solutions de savon. En effet, ces produits déterminent, outre la sécrétion du pancréas, une légère et d'ailleurs inconstante augmentation de la sécrétion biliaire et une forte mais passagère diminution de la pression artérielle; leur action sur le pancréas n'est pas empêchée par l'atropine (2); et enfin le suc pancréatique excrété n'est pas directement protéolytique, sauf dans les conditions déterminées pour la sécrétine par L. Camus et E. Gley (3). Ce dernier fait, en ce

(1) E. Gley. *C. R.*, CLI, p. 345, 25 juillet 1910. Dans cette note j'ai rappelé que le fait de l'extraction de la sécrétine par l'eau salée bouillante avait été signalé par Bayliss et Starling (*J. of physiol.*, 1902, XXVIII, p. 340 et 341), puis retrouvé par Delezenne et Pozerski (*Soc. de Biol.*, 11 juin 1904, p. 987).

(2) On sait que c'est là un caractère important de la sécrétion due à la sécrétine qui a été mis en évidence par L. Camus et E. Gley. *Soc. de Biol.*, 26 avril 1902, p. 465, et *Arch. des sc. biol.*, Saint-Pétersbourg, XI, 201-210, 1904.

(3) L. Camus et Gley, *Soc. de Biologie*, 7 juin 1902, p. 649, et *J. de physiol. et de pathol. générale*, IX, 987-998, 1907.

qui concerne le suc obtenu à la suite de l'injection d'une macération peptonée, est d'autant plus à noter que le suc obtenu après injection intraveineuse de peptone est directement protéolytique (1); il montre bien que, dans la macération peptonée, ce n'est pas la peptone qui agit, mais la sécrétine extraite de la muqueuse sous l'influence de cette substance. — Quel que soit donc le mode d'extraction de la sécrétine, que l'on prépare celle-ci à l'aide d'une solution acide ou d'une solution de savon ou de l'alcool (C. Fleig) ou de l'eau salée bouillante ou de quelque autre substance (2), c'est toujours le même produit que l'on obtient. Aussi n'est-ce que pour indiquer ces différences dans le mode d'extraction que je me suis servi des termes *chloruro-crinine*, *pepto-crinine*, comme je l'ai déjà dit d'ailleurs (3), et que j'ai continué à user du mot *sapocrinine* employé par Fleig dès 1903; de même encore celui-ci a étudié l'action d'une *éthylo-crinine* et j'aurais pu parler d'une *glyco-crinine*.

Une autre remarque a trait à l'action des solutions de peptone en tant que solvant de la sécrétine. Ces solutions n'agissent que sur la muqueuse isolée; à l'inverse des acides ou des savons, elles restent inactives injectées dans le duodénum. Dans dix expériences, j'ai injecté dans le duodénum, soit directement, soit indirectement, par une canule placée dans le canal cholédoque, 40 ou 50 c.c. d'une solution de peptone à 1 p. 10 (quelquefois 1 p. 20), et jamais je n'ai vu de sécrétion pancréatique à la suite de ces injections, tandis que la sécrétion s'établissait après l'injection intraduodénale de la même quantité d'une solution acide (HCl à 10 p. 1000; les solutions à 5 p. 1000 sont dans ces conditions très peu actives, souvent même inefficaces).

De tous ces faits, comme aussi d'expériences faites antérieurement avec d'autres solvants qui seront rappelées tout à l'heure, on est amené à conclure que la sécrétine peut être libérée de la muqueuse intestinale par des substances très diverses qui, introduites dans le duodénum, n'agissent pas sur la sécrétion pancréatique. Il faut donc distinguer plusieurs sortes d'excitants de cette sécrétion.

1° Première classe constituée par les solvants *in vivo* de la sécrétine. Doivent être considérées au premier chef comme des excitants normaux les substances qui, injectées dans l'estomac ou directement dans le duodénum, provoquent la sécrétion. Tels sont, on le sait depuis les recherches de Pavloff et de son école, les acides, tels aussi les graisses neutres (Dolinski, 1894) et les savons (Babkin, 1902, Fleig, 1903). D'autre part, ces substances ont la propriété, mises en contact plus ou moins longtemps avec la muqueuse intestinale, d'en extraire une grande quantité de « sécrétine »; on obtient ainsi des *oxycrinines* (de ὀξύς, acide, suivant le mot proposé par Fleig en 1903), ou des *sapocrinines*, en

(1) L. Camus et E. Gley. *Soc. de Biologie*, 1er mars 1902, p. 241.

(2) J'ai fait autrefois quelques essais qui m'ont montré qu'on peut extraire la sécrétine au moyen de solutions de glycose ou de saccharose.

(3) *C. R.*, CLI, p. 345, 25 juillet 1910; — *C. R. de la Soc. de Biol.*, LXX, p. 519, 1er avril 1911; — *Ibid.*, LXXI, p. 657, 16 décembre 1911.

général très actives, c'est-à-dire des liquides qui, injectés dans le sang, déterminent la sécrétion. Enfin, à la suite de l'introduction d'une quantité suffisante d'acide ou de savon dans le duodénum, on peut recueillir le sang qui provient d'un segment jéjunal isolé et constater que ce sang possède une action excito-sécrétoire. Et ainsi la démonstration est complète : la sécrétine, résultant de l'action des acides ou des savons sur la muqueuse intestinale, est résorbée et passe dans le sang; c'est un type d'excitant humoral. Dans ce cas la formation de la sécrétine et sa résorption dans le sang vont de pair; et un mécanisme normal, de nature humorale, sinon tout le mécanisme de la sécrétion pancréatique, est déterminé.

A côté de ces corps il en est d'autres qui peuvent aussi, injectés dans le duodénum, provoquer la sécrétion; mais ils diffèrent des précédents par leur origine et leur nature; ce sont des excitants artificiels, alors que l'acide du suc gastrique est un excitant naturel, *endogène*, et que les graisses alimentaires et les savons qui en proviennent sont également des excitants naturels. Lorsqu'on injecte de l'éther (Wertheimer et Lepage, *J. de physiol. et de pathol. génér.*, III, p. 335, 1901 ; L. Popielski, *Centralbl. f. Physiol.*, XVI, p. 43, 26 avril 1902), du chloroforme (Wertheimer et Duvillier, *Biol.*, 27 janvier 1910, p. 165), du chloral (Wertheimer et Lepage, *J. de physiol. et de pathol. génér.*, III, p. 698, 1901 ; L. Popielski, *loc. cit*) ou de l'essence de moutarde (Wertheimer et Lepage, *Ibid.* ; L. Popielski, *Ibid.*) dans le duodénum, il se produit une sécrétion pancréatique. De plus, les macérations de muqueuse intestinale faites avec le chloral (C. Fleig, *Arch. intern. de physiol.*, I, p. 306, 1904) ou l'essence de moutarde (Fleig, *Ibid.*, p. 702) sont actives (1). Il est clair cependant que l'action de ces corps ne représente qu'une curiosité physiologique et que ces corps eux-mêmes ne peuvent être rapprochés des excitants normaux mentionnés tout à l'heure qu'en raison de leur action ; à tous autres points de vue ils en diffèrent.

2° Une deuxième classe d'excitants est constituée par les solvants *in vitro* de la sécrétine. Ici il y a une distinction à faire. Parmi ces solvants, les uns (acides, savons) agissent aussi *in vivo*, c'est-à-dire après introduction dans le duodénum ; les autres n'agissent que sur la muqueuse isolée pour en libérer la sécrétine qui y est contenue. Il est clair que pour ces derniers il n'y aura pas lieu de rechercher s'ils déterminent le passage de sécrétine dans le sang. Ainsi se comportent les solutions salées à chaud; ainsi se comporte l'alcool (C. Fleig, *Biol.*, 7 nov. 1903, p. 1277); la même propriété appartient encore aux solutions de peptone (E. Gley, 1910, *loc. cit.*) ; et il se peut que bien d'autres substances mettent semblablement la sécrétine en liberté (voy. note 2, p. 466).

(1) Quant à l'éther, il n'agit que par un mécanisme nerveux réflexe. Fleig, *loc. cit.*, p. 298.

Le suc pancréatique obtenu sous l'influence des excitants de ces deux premières classes n'est pas directement protéolytique.

3° Une dernière classe comprend les substances qui, injectées dans le sang, provoquent la sécrétion. Ici aussi il y a une distinction à faire, une distinction d'origine. Parmi ces substances, la plupart sont des excitants artificiels, tels divers alcaloïdes; mais il en est qui sont des produits du fonctionnement de l'organisme (produits de dégradation des albuminoïdes, comme la peptone) (1), et ces produits peuvent être résorbés dans diverses conditions en quantité suffisante pour exciter la sécrétion; la choline rentrerait peut-être dans ce sous-groupe.

Dans cette classe, on retrouvera des substances déjà classées, les unes dans le premier groupe, l'éther (Popielski, *loc. cit.*, 20 décembre 1902, p. 505) et le chloral (R. Gottlieb, *Arch. f. exper. Pathol. und Pharmak.*, XXXIII, p. 261, 1894), l'autre dans le deuxième, la peptone.

A l'inverse des substances des deux premiers groupes, celles-ci donnent lieu à une sécrétion directement protéolytique. Cette constatation, il est vrai, n'a pas encore été faite pour les sucs d'éther et de chloral (2) et de muscarine et de triméthylamine, mais elle l'a été pour les sucs de pilocarpine (Wertheimer, 1901, Camus et Gley, 1901), de physostigmine (Wertheimer et Ch. Dubois, 1904), de choline (Desgrez, 1902, Camus et Gley, 1904), ainsi que pour le suc de peptone (Camus et Gley, 1902). C'est là une différence importante dans l'action des substances excito-sécrétoires indirectes, par formation de sécrétine, et des substances excito-sécrétoires directes, c'est-à-dire qui, injectées dans le sang, ont la propriété d'exciter directement la cellule pancréatique.

(1) J'ai montré que, si la peptone est un excitant de toutes les sécrétions, elle exerce une action élective sur le pancréas. *Biol.*, 8 juill. 1911, p. 82.

(2) Dans deux expériences qui remontent à l'année 1902, nous avons trouvé, L. Camus et moi, le suc de chloral légèrement protéolytique après plus de vingt-quatre heures à l'étuve à 39 degrés.

Paris. — L. Maretheux, imprimeur, 1, rue Cassette. — 10297.

JOURNAL

de

Physiologie

et de

Pathologie générale

PUBLIÉ PAR

MM. BOUCHARD et CHAUVEAU

Avec la collaboration de MM.

A. DASTRE et E. GLEY — *POUR LA PHYSIOLOGIE*

J. COURMONT et P.-J. TEISSIER — *POUR LA PATHOLOGIE GÉNÉRALE*

A. DASTRE

DIRECTEUR

EXTRAIT

Sur les excitants de la sécrétion pancréatique; classification rationnelle de ces substances, par E. GLEY.

(Journal de physiologie et de pathologie générale, t. XIV, n° 3, mai 1912).

PARIS

MASSON ET Cie, ÉDITEURS

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

120, boulevard Saint-Germain (6e)

CONDITIONS DE LA PUBLICATION

Le Journal de Physiologie et de Pathologie générale *paraît tous les deux mois dans le format grand in-8°, avec planches hors texte et figures dans le texte.*

Chaque numéro contient, outre les mémoires originaux, un index bibliographique de 80 à 100 pages comprenant l'analyse des travaux français et étrangers de physiologie et de pathologie générale.

L'année forme un volume de plus de 1.200 pages.

PRIX DE L'ABONNEMENT

Paris : 35 francs. — France et Union postale : 40 francs.

Les auteurs reçoivent gratuitement 50 tirages à part de leurs mémoires. Ils peuvent en faire tirer, **à leurs frais**, 50 exemplaires en sus. Le total de 100 ne peut, en aucun cas, être dépassé.

VII

SUR LES EXCITANTS DE LA SÉCRÉTION PANCRÉATIQUE
CLASSIFICATION RATIONNELLE DE CES SUBSTANCES

Par

E. GLEY

I

Le mémoire de S. Lalou sur la formation de la sécrétine, publié dans le précédent numéro du *Journal* (15 mars, p. 241-252), ne donne que des indications incomplètes sur l'historique de la question.

Ce mémoire contient trois idées principales.

1° Il y a des substances qui donnent lieu à la formation de sécrétine, sans être pour cela excito-sécrétoires, quand on les injecte directement dans le duodénum. — « Delezenne et Pozerski, dit Lalou (p. 242), ayant montré qu'on peut extraire de la sécrétine avec une solution de chlorure de sodium non excito-sécrétoire *in vivo,* la question de l'excitation de la sécrétion en rapport avec la production de la sécrétine se trouve donc posée. »

En réalité, la question était posée dès 1903, depuis que C. Fleig (*Société de Biologie,* 7 novembre 1903, p. 1277) avait fait voir que les macérations de muqueuse intestinale dans l'alcool sont toujours actives, tandis que l'injection intra-duodénale d'alcool n'agit que d'une façon très inconstante. On peut même se demander si les premiers essais de Bayliss et Starling, signalant la propriété de l'eau salée bouillante de séparer la sécrétine[1], n'auraient pas dû attirer l'attention sur deux grands processus de formation de ce corps, l'un *in vivo,* l'autre *in vitro,* pouvant être associés (c'est-à-dire réalisés par les mêmes agents), mais ne l'étant pas nécessairement. Mais Bayliss et Starling, très occupés par le problème de l'origine de la sécrétine, ne cherchèrent pas la signification du fait qui nous intéresse. Au contraire, Delezenne et Pozerski ne semblent étudier le fait qu'en vue de sa significa-

[1] « The secretin may also be split off from its precursor by boiling this with 0,9 per cent. saline. » (W. M. Bayliss and E.-H. Starling, *Proceedings of the Roy. Soc. of London,* LXIX, p. 353, 23 janvier 1902). — « Die Abspaltung des Secretins vom Prosecretin kann auch mit kochendem Wasser oder Salzlösung ausgeführt werden. » Idem, *Centralbl. f. Physiol.,* XV, p. 682, 15 février 1902). Ce n'est donc pas à tort, comme le croit Delezenne (*Soc. de Biol.,* 30 mars 1912, p. 561), que j'ai dit que Bayliss et Starling avaient remarqué « le fait de l'extraction de la sécrétine par l'eau salée bouillante ».

tion : « Au lieu d'admettre avec Bayliss et Starling, écrivent-ils (*Société de Biologie,* 11 juin 1904, p. 988), que la sécrétine se trouve dans la muqueuse intestinale sous la forme d'une substance mère, la prosécrétine, que l'acide transformerait en sécrétine, on peut supposer que cette substance préexiste dans la muqueuse et que l'acide a surtout pour rôle de neutraliser ou de détruire la substance empêchante qui passe avec elle dans les macérations. S'il en est ainsi, la chaleur, qui exerce sur l'extrait aqueux d'intestin la même action que les acides, doit agir sur la macération intestinale *in vivo,* comme ces derniers, et permettre d'obtenir d'emblée des solutions riches en sécrétine. En fait, nous avons pu nous assurer qu'il en était ainsi : la muqueuse intestinale, additionnée de trois ou quatre fois son poids d'eau salée physiologique et portée à la température de 100° pendant 10 minutes, fournit des solutions de sécrétine généralement aussi actives que celles que l'on obtient par macération de la muqueuse dans l'acide chlorhydrique à la température du laboratoire. » Cette conception dominante d'une substance empêchante se retrouve dans la communication faite par les mêmes auteurs au VIe Congrès international de physiologie, à Bruxelles, en 1904[1], sur l'action sécrétoire des macérations de muqueuse dans les solutions concentrées de différents sels neutres. Quant à moi, lorsque j'ai été amené à reprendre l'étude des extraits aqueux de muqueuse à chaud, je n'ai considéré l'eau chaude et l'eau salée chaude que comme des solvants de la sécrétine[2]. C'est l'idée qu'a adoptée S. Lalou. Or, cet auteur ne cite que la note de Delezenne et Pozerski à la Société de Biologie.

A cette question des influences qui président à la production de la sécrétine s'en rattache une autre que Lalou a remarquée : « A côté, dit-il, de la question de la formation d'une substance excito-sécrétoire sous l'influence du chyme acide résolue par Bayliss et Starling, il en reste une autre que les physiologistes ont négligée et qui reste à étudier, celle des conditions de l'absorption de cette sécrétine » (p. 242). Il y a là une erreur, car la question est posée depuis longtemps déjà. Par ses expériences d'énervation d'une anse jéjunale après ligature du pylore et d'injection d'acide dans cette anse, sans que dans cette condition il se produise de sécrétion pancréatique (malgré la formation de sécrétine, puisqu'on retrouve celle-ci dans le segment d'intestin), Fleig a montré que l'énervation diminue ou empêche le passage de la sécrétine dans le sang[3]. Dans un autre travail, publié dans les *Arch. intern. de Physiol.* (t. I, p. 286-347, 1904), il a examiné la question de savoir « si la sécrétine, dans les conditions normales de la digestion », se forme réellement à la suite

[1] Cf. *Archivio di fisiologia*, II, p. 147, 25 novembre 1904. « Les sels neutres, en solution concentrée..., réalisent simplement des conditions de milieu qui empêchent la neutralisation de la sécrétine par la substance antagoniste. »

[2] Voy. *C. R. de l'Acad. des sc.*, t. CLI, p. 345, 25 juillet 1910 ; *Soc. de Biol.*, LXX, p. 519, 1er avril 1911. « ... Antérieurement nous avions vu, L. Camus et moi, que de la muqueuse gastrique les solutions d'acide chlorhydrique extraient de la sécrétine. J'ai cherché si l'eau salée à 100° peut extraire aussi de la sécrétine de cette même muqueuse... Et l'on voit par là que l'eau salée bouillante, conformément à ce que j'ai déjà eu l'occasion de dire (*C. R.*, 25 juillet 1910), est un SOLVANT de la sécrétine qui peut être supérieur aux solutions acides... Pour abréger, on pourrait appeler ces extraits chloruro-crinines. » (*Soc. de Biol.*, *loc. cit.*, p. 519 et 521.)

[3] C. FLEIG. Action de la sécrétine et action de l'acide dans la sécrétion pancréatique. (*Arch. générales de médecine*, CLXXXXI, p. 1473-1494, 16 juin 1903. Cf. p. 1475, 1481, 1483-1484.)

de l'arrivée du chyme acide stomacal dans le duodénum (*loc. cit.*, p. 289). « Les conditions de l'absorption de cette sécrétine » l'ont donc préoccupé dès 1903-1904. On trouve également sur ce sujet des suggestions très intéressantes dans deux notes de Wertheimer à la Société de Biologie (3 mai 1902, p. 474, et 27 janvier 1910, p. 165 [en collaboration avec Duvillier]); dans une autre note (*Soc. de Biol.*, 19 mars 1910, p. 535 [en collaboration avec Duvillier]), Wertheimer étudie expressément la question de l'absorption de la sécrétine. On peut trouver aussi quelques indications sur ce point dans un mémoire de Gizelt (*Arch. f. die ges. Physiol.*, CXI, p. 620, 1906) et dans un mémoire de V. Lombroso (*Arch. italiennes de Biol.*, II, p. 17-22, 1909). On voit donc que cette question a déjà attiré l'attention des physiologistes avertis.

2° La sécrétine est préformée dans les cellules de la muqueuse, et les corps sous l'action desquels elle se produit sont simplement des solvants. — Sur ce point, Lalou ne cite plus personne. Or, on vient de voir, par le début du passage cité ci-dessus de leur note de 1904 à la Société de Biologie, que Delezenne et Pozerski ont admis la préexistence de la sécrétine. Et c'est une idée à laquelle je me suis attaché. « Ces faits (disais-je en parlant de l'extraction par les solutions salées chaudes) doivent modifier la conception généralement admise sur la formation de la sécrétine... La sécrétine doit être préformée dans la muqueuse, puisque l'eau chaude suffit à l'en extraire; soluble dans l'eau distillée chaude ou l'eau ordinaire à 100°, elle est plus soluble dans l'eau salée à la même température, et plus encore dans les solutions acides, les solutions de savons et les solutions peptonées. » (*C. R.*, CLI, p. 345.) Que l'on se reporte au passage que je viens de citer d'une autre de mes notes, on y retrouvera la même idée. Et ailleurs encore j'ai écrit : « Quant au procédé de préparation de la sécrétine que j'ai proposé l'année dernière (*C. R.*, 25 juillet 1910), l'extraction par l'eau salée bouillante, l'emploi systématique que j'en ai fait et l'étude que j'ai faite à ce sujet des solvants de la sécrétine renseignent au moins sur ce point, à savoir qu'il n'existe vraisemblablement pas de prosécrétine, mais que la sécrétine est toute formée dans la muqueuse. » (*Société de Biologie*, 1er juillet 1911, p. 17.)

3° La substance excito-sécrétoire extraite par l'eau bouillante, comme par les autres procédés (savons, alcool, solutions d'albumoses, etc.), est la même dans tous les cas. « Cette étude, écrit Lalou (p. 243), nous apparaissait également utile afin de savoir s'il y avait lieu, comme l'ont fait quelques chercheurs, de laisser supposer, en donnant des noms différents aux macérations d'intestin douées de propriétés sécrétoires, suivant la nature du solvant employé (sapocrinine, chlorurocrinine, peptocrinine), qu'il pouvait exister plusieurs agents sécrétoires, ou si au contraire on n'est pas conduit à admettre l'existence d'une substance unique différemment extraite suivant les conditions physico-chimiques mises en jeu dans l'extraction. » Il est impossible de ne pas me reconnaître parmi ces chercheurs qui « laissent supposer... qu'il pourrait exister plusieurs agents sécrétoires ». Or, les deux passages cités plus haut suffiraient déjà à prouver que j'ai tout de suite admis l'identité de ce que j'ai appelé, « pour la commodité du langage », chlorurocrinine et peptocrinine et de la sécrétine. Mais qu'on me permette une autre citation; voici ce que j'écrivais il y a quelques mois seulement : « ... Popielski s'est mépris sur le sens de mon travail. Il me

reproche de créer un mot nouveau pour désigner des phénomènes connus. Dans ma note à l'Académie des sciences du 25 juillet 1910, dans une communication au VIIIe Congrès international de physiologie à Vienne, en septembre 1910 (avec production de nombreux tracés), et dans la note à la Société de Biologie du 1er avril 1911, celle même que critique Popielski, j'ai voulu montrer, entre autres choses, que la sécrétine est très aisément extraite de la muqueuse intestinale, ainsi que de la muqueuse gastrique, par l'eau salée bouillante. Ce fait conduit, sur la nature de la sécrétine et sur son mode de formation, à des inférences qui ne sont point sans intérêt. Incidemment, j'ai proposé d'appeler (pour abréger, ai-je dit) *chlorurocrinine* cette préparation de sécrétine, mais c'est toujours, comme je l'ai montré, de sécrétine (au sens physiologique du mot, tel qu'il a été déterminé par Bayliss et Starling) qu'il s'agit; je n'ai nullement proposé de remplacer ce dernier terme par un mot nouveau; on pourrait aussi bien dire *sécrétine acide* (c'est-à-dire préparée par macération acide de la muqueuse intestinale) et *sécrétine salée* (c'est-à-dire préparée par ébullition de la muqueuse dans l'eau salée), mais la première appellation serait amphibologique et la seconde ne serait pas très claire. » (*Soc. de Biol.*, 16 décembre 1911, p. 657.) D'ailleurs Lalou ne cite pas davantage Delezenne et Pozerski qui, dans leur communication au Congrès de Bruxelles (1904), dont il a été question plus haut, ont dit (Cf. *Arch. di fisiol.*, II, p. 148) : « Nous avons pu nous assurer que la sécrétine obtenue au moyen des sels neutres ne se différencie pas de celle que l'on prépare en utilisant les acides, la chaleur, le froid ou l'alcool », et qui ajoutent en note : « Nous avons constaté que le mode d'action des savons (Fleig) est identique à celui des sels neutres en général et qu'il n'y a pas lieu de distinguer la sapocrinine de la sécrétine. » A la vérité, Fleig a essayé d'établir cette distinction [1], mais Lalou, bien loin de discuter son opinion, ne la mentionne même pas.

II

Cette opinion de Fleig mériterait d'être examinée. Je voudrais le faire rapidement ici, ne fût-ce que parce que je vois là l'occasion de relater quelques expériences qui ne sont peut-être pas sans intérêt au point de vue de la question de la préformation de la sécrétine dans la muqueuse intestinale.

Les deux preuves fournies par Fleig en faveur de la thèse qu'il a soutenue (distinction des deux agents, sapocrinine et sécrétine) sont les suivantes : la première, c'est que l'addition à la sapocrinine d'une solution assez concentrée de chlorure de calcium fait perdre à cette sapocrinine sa propriété sécrétoire, tandis que, traitée de la même façon, une solution de sécrétine

[1] On pourrait remarquer que, dans mon *Traite de physiologie* (2e édition, 1910, p. 237), j'expose cette opinion de Fleig. Cela évidemment ne prouve pas que je la faisais mienne. On n'a jamais pensé que l'auteur d'un ouvrage didactique adopte personnellement toutes les théories qu'il présente. Du reste, la forme que j'ai donnée à l'exposé dont il s'agit est assez significative par sa réserve. Et l'année suivante (cette partie de la 2e édition de mon *Traité* a été rédigée et composée en 1909), je consacrais toute une leçon de mon cours au Collège de France (cours de 1909-1910 sur les corrélations fonctionnelles) à démontrer l'identité de la sapocrinine et de la sécrétine.

chlorhydrique n'est pas modifiée [1]; et la seconde, c'est qu'une muqueuse épuisée par l'acide chlorhydrique de la sécrétine qui peut y être formée, fournit encore, si on la traite alors par une solution de savon à 10 °/₀, une substance excito-sécrétoire; la réciproque est vraie, et, après épuisements successifs par une solution de savon, le traitement de la muqueuse par l'acide donne une macération active; c'est ce que l'auteur a appelé le procédé de la *double extraction*.

Je ne crois pas que les résultats obtenus par l'application de ce procédé prouvent qu'il s'agit là de deux substances différentes. Les résultats seraient les mêmes s'il s'agissait simplement de différences dans l'extraction de la même substance par des solvants divers. Il est vraisemblable, par exemple, qu'une solution d'acide chlorhydrique ne dissout qu'une quantité déterminée de sécrétine; qu'un autre solvant agisse ensuite, il en pourra extraire encore. Et *vice versa*.

Les expériences de « double extraction » que j'ai faites avec l'eau salée chaude et avec la solution chlorhydrique m'ont donné des résultats conformes à cette interprétation.

La muqueuse hachée, après avoir macéré dans la solution chlorhydrique durant 2 heures, ou après avoir bouilli 5 ou 10 minutes dans une solution de chlo-



Fig. 1. — Chien chloralosé.

Pression dans une carotide (manomètre métallique de Marey). Inscription de l'écoulement pancréatique.

L'injection (5 c.c. du liquide obtenu en traitant un résidu de macération acide de muqueuse par deux parties d'eau salée bouillante) est faite au moment même où le cylindre enregistreur est mis en marche.

L'injection de 2 c.c. de l'extrait salé à 100°, préparé directement avec une partie de la même muqueuse, n'a donné, à plusieurs reprises, que 6 gouttes de suc en 2 à 3 minutes (muqueuse peu riche en sécrétine).

[1] Je n'examinerai pas la valeur de ce fait que je n'ai pas eu l'occasion de vérifier et que je n'ai pas étudié.

rure de sodium à 9 °/₀₀, est soumise à la presse; le magma résiduel est alors traité par celui des solvants qui n'a pas été employé d'abord. Voici deux tracés qui montrent l'un *(fig. 1)* que le résidu de sécrétine, repris par l'eau salée à 100°, fournit encore une substance excito-sécrétoire, et l'autre *(fig. 2)*, que du résidu de chlorurocrinine (de la même muqueuse, bien entendu), l'acide chlorhydrique n'a presque rien extrait. Mais voici une autre expérience de laquelle il résulte que l'extraction par l'eau salée chaude n'est pas toujours aussi parfaite; on voit par la figure 3 que l'acide chlorhydrique peut extraire du résidu de chlorurocrinine une assez grande quantité de sécrétine. Et j'ai fait plusieurs fois cette même constatation.

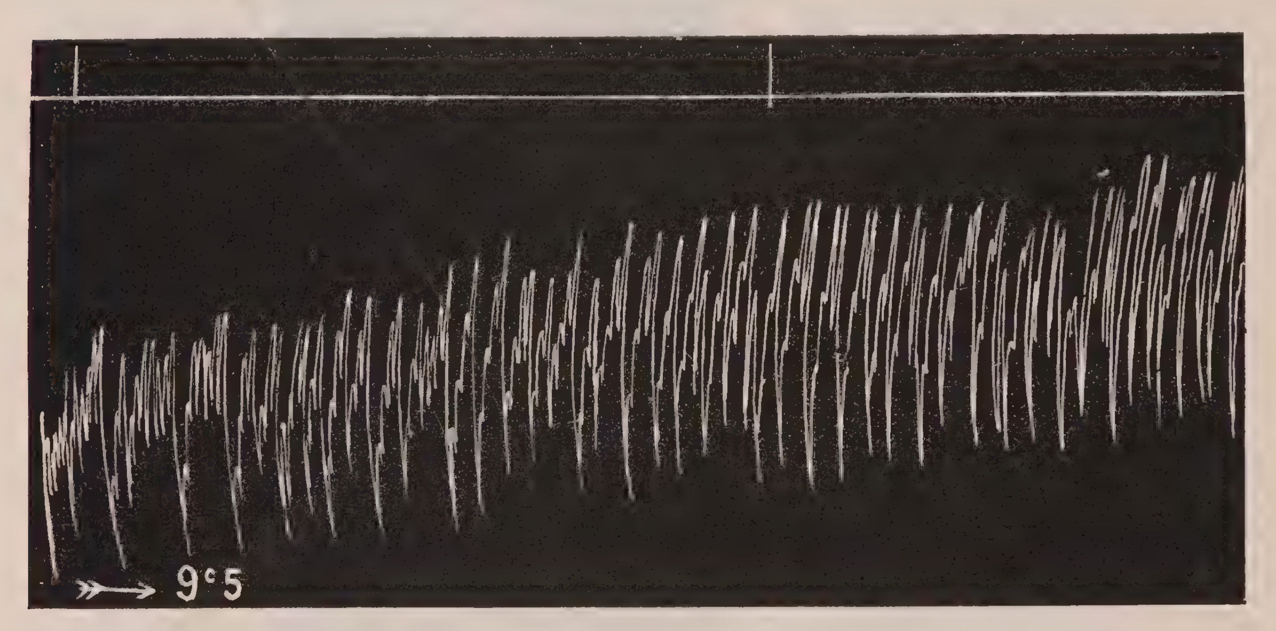


Fig. 2. — Même expérience que celle où l'on a obtenu le tracé 1.

L'injection (5 c.c. du liquide obtenu en traitant par deux parties de solution chlorhydrique le résidu d'un extrait de muqueuse dans l'eau salée bouillante) a été faite une minute avant le début de l'inscription; quand celle-ci commence, la chute de pression est terminée.

L'injection de 2 c.c. d'une sécrétine directement préparée avec une portion de la même muqueuse n'a donné, à deux reprises, que 6 gouttes de suc en 4 minutes (muqueuse peu riche en sécrétine, comme il a été déjà remarqué pour la fig. 1).

Rien d'étonnant, d'ailleurs, qu'il en aille ainsi. Il est en général assez difficile par un seul traitement d'obtenir d'une muqueuse toute la sécrétine qu'elle contient.

L'expérience suivante, que j'ai faite plusieurs fois, le montre : on prépare de la sécrétine, soit par macération de la muqueuse hachée dans une solution d'acide chlorhydrique à 5 °/₀₀ durant 2 heures, soit par ébullition immédiate de 5 minutes de la muqueuse dans une solution de chlorure de sodium à 9 °/₀₀; après décantation des liquides, le magma restant est soumis à la presse et le liquide ainsi obtenu est réuni au précédent (liquide de première extraction); à ce magma on ajoute alors une quantité d'eau distillée d'un volume égal au poids primitif de la muqueuse dont il provient, on agite pendant 15 minutes, puis on centrifuge ou on exprime. On fait ainsi trois lavages successifs. L'action sécrétoire de chaque eau de lavage est essayée.

Voici, par exemple, le résultat d'une expérience avec les liquides ayant servi à laver le résidu d'une préparation de chlorurocrinine (l'expérience est faite sur un chien chloralosé):

Quantité et nature de l'excitant injecté.	Sécrétion pancréatique obtenue.	Durée totale de la sécrétion.
2 c. c. chlorurocrinine.......	22 gouttes	7 minutes
10 c. c. eau du premier lavage.	8 —	5 —
20 c. c. — ..	7 —	4 —
40 c. c. — ..[1]	7 —	3 — 30 sec.

[1] Il est à remarquer que l'injection de la troisième eau de lavage n'a déterminé qu'une faible chute de la pression artérielle, tandis que l'injection de la deuxième avait encore déterminé une chute de 4c,2.

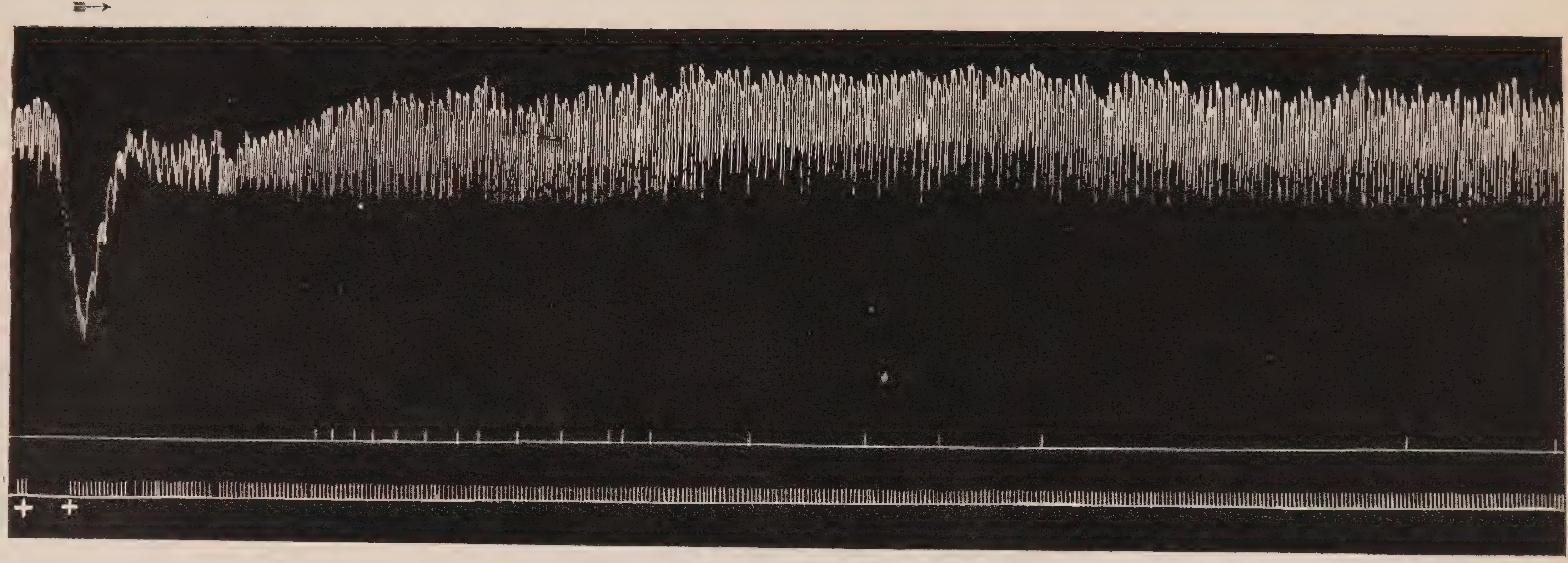


FIG. 3. — Chien chloralosé.

Pression dans une carotide. Inscription de l'écoulement pancréatique (2e ligne); inscription du temps en secondes (3e ligne); la ligne des secondes indique en même temps le zéro du manomètre.

De + à +, injection de 10 c.c. du liquide obtenu en reprenant par un égal volume de solution chlorhydrique le résidu d'une extraction par l'eau salée bouillante.

L'injection de 2 c.c. de l'extrait salé primitif (chlorurocrinine) avait donné un écoulement de 20 gouttes en 8 à 9 minutes.

Après ces trois lavages successifs, le résidu restant a été mis à macérer dans 205 c. c. de la solution chlorhydrique habituelle (le poids primitif de la muqueuse traitée était de 205 gr.); le liquide obtenu a été filtré, puis neutralisé et injecté; une injection de 10 c. c. de cette sécrétine a donné lieu à une forte chute de la pression artérielle et à une sécrétion assez abondante (17 gouttes en 5 minutes).

On peut chercher à se rendre compte, d'après l'activité du liquide total de chaque lavage [1], de la quantité de la substance excito-sécrétoire restée chaque fois dans le résidu; pour cela, afin de ne pas injecter une trop grande quantité de liquide, on évapore au bain-marie chacun des liquides de lavage jusqu'à réduction du dixième, soit 10 c. c. environ pour 100 c. c. Voici un exemple des résultats que l'on peut obtenir : l'expérience, sur un chien chloralosé, consiste dans l'essai des liquides ayant servi à laver le résidu d'une macération acide de muqueuse (préparation de sécrétine) :

Quantité et nature de l'excitant injecté.	Sécrétion pancréatique obtenue.	Durée totale de la sécrétion.
—	—	—
2 c. c. de sécrétine..........	4 gouttes	3 min. environ.
7 c. c. eau du premier lavage.. (réduction de 100 c. c.).	32 —	13 minutes.
8 c. c. eau du deuxième lavage. (réduction de 100 c. c.).	21 —	10 —
8 c. c. du troisième lavage.... (réduction de 100 c. c.).	34 —	11 —

Il eût été intéressant de poursuivre les lavages jusqu'à ce que l'on obtînt un liquide sans action sur le pancréas. Fleig a bien fait cette recherche, malheureusement il ne dit pas combien de lavages ont été nécessaires pour arriver à ce résultat (*loc. cit.*, p. 35).

Quoi qu'il en soit, les expériences de *double extraction*, celles en particulier qui sont faites avec l'eau salée bouillante et avec l'acide chlorhydrique, montrent, ce me semble, que ces corps doivent bien être considérés comme des solvants de la sécrétine. Admettons avec Delezenne et Pozerski que l'acide et la chaleur détruisent une substance qui empêche l'action de la sécrétine; il est très vrai qu'une telle substance existe dans les macérations aqueuses de muqueuse intestinale, mais elle existe aussi dans beaucoup d'autres extraits d'organes; c'est donc une substance banale et non pas un « antagoniste » spécifique; et, en même temps qu'elles détruisent cet agent, la solution chlorhydrique et la solution salée mettent en liberté et dissolvent la sécrétine. Quand, par exemple, on a fait agir l'eau bouillante pendant 5 ou 10 minutes sur la muqueuse, il est difficile d'admettre que toute la substance empêchante n'ait pas été détruite; cependant toute la sécrétine n'a pas passé dans ce premier liquide d'extraction, puisqu'une solution chlorhydrique en retire encore du résidu, puisque même des lavages à froid avec de l'eau distillée en retirent des quantités appréciables par leur activité physiologique.

Cette interprétation me paraît recevoir un appui d'un fait qu'il ne faut pas négliger, à savoir l'identité des propriétés physiologiques des diverses sécrétines, de celles du moins dont on a complètement étudié les effets, en prenant pour type ceux de la sécrétine proprement dite : toutes ont même

[1] Je rappelle que tous ces lavages ont été faits à la température du laboratoire avec de l'eau distillée.

action sur la pression artérielle et même action spécifique sur le pancréas, que l'atropine ne supprime pas, qu'elle diminue seulement à dose assez forte, et toutes provoquent une sécrétion qui n'est pas directement protéolytique. C'est donc bien le même corps que des substances très diverses peuvent extraire de la muqueuse duodéno-jéjunale.

III

En présence du grand nombre de substances auxquelles est déjà reconnue présentement la propriété de mettre de la sécrétine en liberté, il n'est pas sans intérêt d'essayer de classer tous ces corps.

J'ai indiqué le principe de cette classification dans une note à la Société de Biologie (séance du 16 mars 1912, p. 465).

Il faut séparer d'abord des *substances excito-sécrétoires directes,* c'est-à-dire de celles qui, injectées dans le sang, ont la propriété d'exciter directement la sécrétion (comme divers alcaloïdes anciennement connus), les *substances excito-sécrétoires indirectes*, c'est-à-dire celles qui n'agissent que par formation de sécrétine. Parmi celles-ci ensuite, il faut distinguer deux classes ; la première est celle des solvants *in vivo* de la sécrétine, c'est-à-dire des substances, très bien connues depuis les recherches de Pavloff et de son école (1894 et années suivantes), qui, injectées dans l'estomac ou directement dans le duodénum, provoquent la sécrétion pancréatique : ce sont les acides et les graisses neutres, ce sont aussi les savons (Babkin, 1902, Fleig, 1903). Ces substances extraient aussi la sécrétine de la muqueuse isolée (Bayliss et Starling, 1902; Fleig [pour les savons], 1903). C'est dans cette classe que se trouvent les vrais excitants humoraux, excitants par dissolution de la sécrétine et passage dans le sang du produit libéré.

J'ai fait remarquer qu'à côté de ces corps il en est d'autres qui peuvent aussi, injectés dans le duodénum, provoquer la sécrétion; mais ils diffèrent des précédents par leur origine et leur nature; ce sont des excitants artificiels, alors que l'acide du suc gastrique est un excitant *naturel, endogène,* et que les graisses alimentaires et les savons qui en proviennent sont également des excitants naturels. Lorsqu'on injecte dans le duodénum de l'éther[1] (Wertheimer et Lepage, ce *journal,* t. III, p. 335, 1901; L. Popielski, *Zentralbl. f. Physiol.*, t. XVI, p. 43, 26 avril 1902), du chloroforme (Wertheimer et Duvillier, *Soc. de Biol.*, 29 janvier 1910, p. 165), du chloral (Wertheimer et Lepage, ce *Journal,* t. III, p. 698, 1901; L. Popielski, *loc. cit.*) ou de l'essence de moutarde (Wertheimer et Lepage, *ibid.;* L. Popielski, *ibid.*), il se produit une sécrétion pancréatique. D'autre part, les macérations de muqueuse intestinale faites avec le chloral (C. Fleig, *Arch. intern. de Physiol.*, t. I, p. 306, 1904) ou l'essence de moutarde (Fleig, *ibid.*, p. 302) sont actives, mais celles avec le chloroforme sont inactives (Wertheimer et Duvillier, *loc. cit.*). Quant à l'éther, il n'agit que par un mécanisme nerveux réflexe, analogue à celui que mettent aussi en jeu les acides (Fleig, *Arch. intern. de Physiol.*, t. I, p. 278, 1904). — Il est clair que

[1] Cl. Bernard avait déjà vu (*Leçons de physiol. expérimentale,* t. II, p. 226, 1856) que les injections d'éther dans l'estomac font sécréter le pancréas ; mais, comme ces injections peuvent provoquer la sécrétion de suc gastrique qui passe dans l'intestin et excite alors la sécrétion pancréatique secondairement, l'expérience n'est probante que si l'éther est introduit directement dans le duodénum.

l'action de tous ces corps n'offre qu'une curiosité physiologique, encore que souvent on en ait pu tirer des conséquences intéressantes au point de vue du mécanisme de la sécrétion pancréatique (cf. en particulier les expériences de Fleig et celles de Wertheimer et Duvillier), et que ces corps eux-mêmes ne peuvent être rapprochés des excitants normaux mentionnés plus haut qu'en raison de leur action ; à tous autres égards ils en diffèrent.

La seconde classe est celle des solvants *in vitro* de la sécrétine. Ces substances sont maintenant très nombreuses.

Revenons aux substances qui, injectées dans le sang, provoquent la sécrétion ; ce sont celles que j'appelle excito-sécrétoires directes, par opposition avec les précédentes, qui agissent indirectement, par formation de sécrétine. Ici, il y a une distinction d'origine à faire. Parmi ces substances, en effet, la plupart sont des excitants artificiels, tels divers alcaloïdes dont la pilocarpine est le plus anciennement connu. Mais il en est qui sont des produits du fonctionnement de l'organisme, comme les solutions d'albumoses, produits de dégradation des albuminoïdes ; ces produits ne peuvent-ils être, dans diverses conditions, résorbés en quantité suffisante pour exciter la sécrétion ? Il est bon de remarquer que, si la peptone, comme je l'ai montré dès 1897, est un excitant de toutes les sécrétions, elle exerce néanmoins une action élective sur le pancréas (Gley, *Société de Biologie*, 8 juillet 1911, p. 82), de sorte que de très petites quantités suffisent pour provoquer la sécrétion de cette glande. La choline rentrerait peut-être aussi dans cette catégorie.

Une différence importante est à noter au sujet de l'action du suc recueilli sous l'influence de ces divers excitants. Le suc obtenu par l'action des excitants des deux premières classes n'est pas directement protéolytique, sauf dans les conditions qui ont été déterminées pour la sécrétine par L. Camus et E. Gley (*Société de Biologie*, 7 juin 1902, p. 649 et ce *journal*, IX, p. 987-998, 1907). Au contraire, le suc que donnent les substances du dernier groupe est directement protéolytique. Cette constatation, il est vrai, n'a pas encore été faite pour les sucs d'éther et de chloral[1], ni pour ceux de muscarine et de triméthylamine, mais elle l'a été pour les sucs de pilocarpine (Wertheimer, *Soc. de Biol.*, 9 février 1901, p. 139 ; L. Camus et Gley, *ibid.*, 16 février 1901, p. 194), de physostigmine (Wertheimer et Ch. Dubois, *ibid.*, 6 février 1904, p. 195), de choline (Desgrez, *ibid.*, 5 juillet 1902, p. 839 ; L. Camus et Gley, *Arch. des sc. biol.*, Saint-Pétersbourg, XI, suppl., p. 201-210, 1904), ainsi que pour le suc de peptone (L. Camus et Gley, *Soc. de Biol.*, 1er mars 1902, p. 241).

Le tableau suivant permet de prendre aisément une vue d'ensemble de tous les excitants connus actuellement de la sécrétion pancréatique.

[1] Dans deux expériences seulement, qui remontent à l'année 1902, nous avons trouvé, L. Camus et moi, le suc de chloral légèrement protéolytique après plus de vingt-quatre heures à l'étuve à 39°.

TABLEAU SYNOPTIQUE DES EXCITANTS DE LA SÉCRÉTION PANCRÉATIQUE.

SUBSTANCES EXCITO-SÉCRÉTOIRES INDIRECTES, PAR FORMATION DE SÉCRÉTINE			SUBST. EXCITO-SÉCRÉTOIRES DIRECTES, PAR PÉNÉTRATION DANS LE SANG	
Solvants *in vivo*.		Solvants *in vitro*.	Excitants naturels (produits de fonctionnement résorbables).	Excitants artificiels.
Exogènes.	Endogènes			
Breuvages acides ... Graisses neutres .. Moutarde. } alimentaires.	Acides du suc gastrique (HCl spécialement) Savons.	Acides Graisses et savons. Solutions concentrées de sels neutres. Solutions de sel marin à 100°.		Pilocarpine. Physostigmine. Muscarine. Triméthylamine.
		Eau chaude [2].	Albumoses.	
Acides [1]		Albumoses.	Choline.	
Chloroforme .... Chloral.............		Alcool. Chloral. Essence de moutarde.		Chloral. Ether.

[1] Avec cette réserve que beaucoup n'ont pas encore été éprouvés *in vivo*.
[2] L'action de l'eau distillée chaude n'est pas constante.

On voit combien, depuis les premières recherches de Pavloff et de son école et depuis celles de Bayliss et Starling, s'est accru le nombre des excitants de la sécrétion pancréatique. Aussi l'essai de différenciation et de classification que résume ce tableau ne paraîtra-t-il peut-être pas sans utilité.

Dans un travail tout récent (ce *journal*, 15 mars 1912, p. 248 et suiv.), S. Lalou a montré que beaucoup d'autres substances (différents sels de soude, iodure, nitrate, sulfate, phosphate et borate, des sucres : la glycose et la saccharose, et enfin l'urée et les solutions de sels biliaires [1]) ont la propriété d'extraire de la muqueuse intestinale des quantités variables de sécrétine. En ce qui concerne les sels neutres, Delezenne et Pozerski avaient déjà trouvé (communication au VI[e] Congrès intern. de Physiol., Bruxelles, 1904, in *Archivio di fisiol.*, II, p. 147, 1904) que les macérations de muqueuse duodéno-jéjunale dans les solutions concentrées de différents sels neutres (chlorure de sodium à 6 °/₀, sulfate, acétate et citrate de soude, sulfate de magnésie) fournissent des liquides doués de la propriété d'exciter la sécrétion pancréatique. Mais on n'a pas recherché encore si ces diverses substances agiraient après introduction directe dans le duodénum. Ce n'est donc, pour le moment, que la classe des solvants *in vitro* de la sécrétine qui reçoit un nouvel enrichissement.

A ce tableau des agents qui déterminent le fonctionnement du pancréas, il manque quelque chose pour être complet; il ne faut pas oublier que ce fonc-

[1] W. Steep (*J. of physiol.*, XLIII, p. 441-448, 27 février 1912) vient aussi d'indiquer l'action du taurocholate de soude ; en même temps, il a montré celle de la glycérine.

tionnement peut être causé aussi par un mécanisme nerveux réflexe, celui-là même qu'avait admis Pavloff pour expliquer l'action des solutions acides sur le duodénum.

Il y a, en effet, des substances qui, introduites dans le duodénum, provoquent la sécrétion pancréatique et par ce mécanisme réflexe qui met en jeu les nerfs excito-sécréteurs et par formation de sécrétine, c'est-à-dire par un double processus se développant simultanément et dont il est assez difficile d'apprécier l'importance respective [1]; tels sont les acides (Fleig, *Soc. de Biol.*, 7 mars et 4 avril 1903, p. 293 et 462 et *Arch. générales de Médecine*, CLXXXXI, p. 1473, 16 juin 1903; — Wertheimer et Duvillier, *Soc. de Biol.*, 29 janvier 1910, p. 165), et tels aussi l'éther (Fleig, voy. plus haut, p. 517), le chloral et l'essence de moutarde (Wertheimer, *Soc. de Biol.*, 3 mai 1902, p. 474). Laissons de côté ces derniers excitants en raison de leur caractère artificiel. Toujours est-il que le rôle de l'acide du suc gastrique comme excitant de la sécrétion du pancréas reste tout à fait spécial, puisque ce corps agit à la fois par mécanisme humoral, en libérant de la sécrétine, et par mécanisme nerveux, par excitation réflexe des nerfs sécréteurs. De sorte qu'en dépit de la découverte de nombreuses substances excito-sécrétoires, il conserve son influence prépondérante, quasi spécifique, sur la mise en activité de la glande.

[1] Fleig a toutefois montré dans quelques expériences la prépondérance de la sécrétion réflexe (voy. en particulier *Soc. de Biol.*, 4 avril 1903, p. 462).

Précis de Physique Biologique, par G. WEISS, agrégé à la Faculté de Paris, ingénieur des Ponts et Chaussées. *Deuxième édition, revue et augmentée.* 1 vol. petit in-8° de 556 pages, avec 570 figures (Collection des Précis médicaux), cart. toile anglaise souple. 7 fr.

Précis de Chimie Physiologique, par MAURICE ARTHUS, professeur de Physiologie à l'Université de Lausanne. *Sixième édition, revue et augmentée.* 1 vol. in-8° de VI-403 pages (Collection des Précis médicaux), avec 118 figures dans le texte et 2 planches hors texte en couleurs, cartonné toile souple . . . . 6 fr.

Éléments de Physiologie, par MAURICE ARTHUS. *Troisième édition, revue et corrigée.* 1 vol. petit in-8° de XVI-840 pages avec 286 figures dans le texte (Collection des Précis médicaux), cart. toile anglaise souple . . . . 10 fr.

Processus généraux (Pathologie générale expérimentale), par les Drs CHANTEMESSE, professeur à la Faculté de médecine de Paris, et PODWYSSOTZKY, professeur de Pathologie à l'Université d'Odessa, doyen de la même Faculté. *Tome I*, 1 vol. in-8° jésus de 428 pages, avec 162 figures en noir et en couleurs, broché . . . . 22 fr.

Tome II, 1 vol. grand in-8°, avec 57 figures en couleurs et 37 figures en noir. . . . . 22 fr.

Traité de Pathologie générale, publié par CH. BOUCHARD, professeur à la Faculté de médecine de Paris, membre de l'Institut. — Secrétaire de la rédaction : G.-H. ROGER, professeur à la Faculté de médecine de Paris. 6 vol. gr. in-8°, avec fig. dans le texte. (*Ouvrage complet.*). . . . . 126 fr.

Les Venins : *Les animaux venimeux et la sérothérapie antivenimeuse*, par A. CALMETTE, membre correspondant de l'Institut et de l'Académie de médecine, directeur de l'Institut Pasteur de Lille. 1 vol. in-8°, avec 125 figures; relié toile. . . . . 12 fr.

Traité de Médecine de MM. CHARCOT, BOUCHARD, BRISSAUD. *Deuxième édition, entièrement refondue*, publiée sous la direction de MM. BOUCHARD et BRISSAUD. 10 vol. grand in-8°, avec figures. (*Ouvrage complet.*). . . . . 160 fr.

Chaque volume est vendu séparément.

Traité de Microscopie Clinique, par le Dr M. DEGUY, ancien interne des hôpitaux de Paris, ancien chef de laboratoire à l'hôpital des Enfants-Malades, et A. GUILLAUMIN, docteur en pharmacie, ancien interne des hôpitaux de Paris. 1 fort vol. très grand in-8°, contenant VIII-427 pages de texte, illustré de 38 figures dans le texte et de 93 planches hors texte en couleurs. Relié toile, tête dorée. . . 50 fr.

Digestion et Nutrition, par G.-H. ROGER, professeur à la Faculté de médecine de Paris, médecin de l'hôpital de la Charité. 1 vol. grand in-8°, de XIV-624 pages, avec 33 figures dans le texte, broché. 10 fr.

Alimentation et Digestion, par G.-H. ROGER. 1 vol. gr. in-8° de xi-524 pages et 57 figures dans le texte, broché. . . . . 10 fr.

Les Anaérobies, par M. JUNGANO et A. DISTASO, de l'Institut Pasteur, avec une préface de M. le professeur METCHNIKOFF. 1 vol. in-8°, de xii-228 pages, avec 58 figures dans le texte, broché . . . . . . 5 fr.

Manuel de Pathologie interne, par G. DIEULAFOY, professeur de Clinique médicale de la Faculté de médecine de Paris, médecin de l'Hôtel-Dieu, membre de l'Académie de médecine. *Seizième édition, entièrement refondue et considérablement augmentée.* 4 vol. in-16 de 4.300 pages, avec figures en noir et en couleurs, cartonnés à l'anglaise, tranches rouges. . . . . 32 fr.

Manuel des Maladies des Reins et des Capsules surrénales, sous la direction de MM. G.-M. DEBOVE, doyen de la Faculté de médecine de Paris, membre de l'Académie de médecine, CH. ACHARD, professeur agrégé à la Faculté, médecin des hôpitaux, et J. CASTAIGNE, chef de laboratoire à la Faculté, médaille d'or des hôpitaux, par MM. J. CASTAIGNE, E. FEUILLIÉ, A. LAVENANT, M. LOEPER, R. OPPENHEIM, F. RATHERY. 1 vol. in-8°, avec figures dans le texte . . . . 14 fr.

Manuel des Maladies du Tube digestif, sous la direction de G.-M. DEBOVE, CH. ACHARD, J. CASTAIGNE.

Tome I. *Bouche*, *Pharynx*, *Œsophage*, *Estomac*, par G. PAISSEAU, F. RATHERY, CH. ROUX. 1 vol. grand in-8° de 725 pages, avec figures dans le texte . . . . 14 fr.

Tome II. *Intestin*, *Péritoine*, *Glandes salivaires*, *Pancréas*, par M. LOEPER, CH. ESMONET, X. GOURAUD, L.-G. SIMON, L. BOIDIN, F. RATHERY. 1 vol. grand in-8° de 880 pages, avec 119 figures dans le texte. . . . . 14 fr.

Maladies du Foie et des Voies biliaires, par J. CASTAIGNE et M. CHIRAY. 1 vol. grand in-8°, de 880 pages, avec 300 figures dans le texte . . . . 20 fr.

Traité de Physiologie, par J.-P. MORAT, professeur à l'Université de Lyon, et MAURICE DOYON, professeur adjoint à la Faculté de médecine de Lyon. 5 vol. gr. in-8°, avec nombr. fig. *En souscription* . 60 fr.

I. **Fonctions élémentaires : prolégomènes, contraction, sécrétion, milieu intérieur** . . . . 15 fr.

II. **Fonctions d'innervation**, avec 263 fig. en noir et en couleurs . 15 fr.

III. **Fonctions de nutrition : circulation, calorification**, avec 173 figures en noir et en couleurs. . . . . 12 fr.

IV. **Fonctions de nutrition** (*suite et fin*) : **respiration, excrétion, digestion, absorption**, avec 167 figures en noir et en couleurs . . . . 12 fr.

V. **Relation et reproduction** (*sous presse*).

Paris. — L. MARETHEUX, imprimeur, 1, rue Cassette. — 7881.

Extrait des *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*.
(Séance du 21 Mai 1910. — T. LXVIII, p. 858.)

De l'exophtalmie consécutive a la thyroïdectomie. Présentation d'animaux,

par E. Gley.

J'ai déjà eu l'occasion de présenter à la Société quelques animaux chez lesquels, après la thyroïdectomie, s'étaient développées des lésions rappelant le myxœdème (1). Voici de nouveau un lapin qui a subi, il y a plus d'un an, l'extirpation complète de l'appareil thyroparathyroïdien.

Observation résumée. — Lapin beige ♂ 1.744 gr., opéré le 24 mai 1909. Secousses tétaniques commençant treize heures après; polypnée ensuite, salivation, vaso-dilatation auriculaire; le 25 mai, plusieurs attaques toniques et cloniques; salivation très abondante.

26 mai. — Poids, 1.657 gr. Quelques secousses dans les masséters seulement. Les muscles extenseurs de la patte antérieure droite sont paralysés, comme on le voit nettement sur cette photographie (fig. 1). (J'ai appelé depuis longtemps l'attention sur ces paralysies des extenseurs chez les animaux thyroïdectomisés.) Rétrécissement de la fente palpébrale, visible sur la figure.

27 mai. — Poids, 1.680 grammes. Les secousses ont tout à fait cessé.



Fig. 1.

29 mai. — Poids, 1.842 grammes. Plaie réunie par première intention.

24 juin. — Poids, 2.140 grammes.

L'animal n'est remis en observation que le 10 novembre, c'est-à-dire

(1) E. Gley. Note sur les fonctions de la glande thyroïde chez le lapin et chez le chien (*C. R. de la Soc. de Biol.*, 19 décembre 1891, p. 846) (dans cette note sont données les observations d'un lapin et d'un chien atteints de mxyœdème fruste); — Des troubles tardifs consécutifs à la thyroïdectomie chez le lapin (*Ibid.*, 16 juillet 1892, p. 666) (il est ici question de deux lapins myxœdémateux); — Recherches sur la fonction de la glande thyroïde (*Arch. de physiol.*, 5e série, IV, p. 311-326, 1892) (la suite de l'observation du lapin qui figure dans la note de la *Soc. de Biol.* du 19 décembre 1891 se trouve dans ce travail, p. 313-314; je crois devoir donner ici [voy. fig. 2] la reproduction photographique d'un dessin qui représente la tête, tout à fait caractéristique, de ce lapin à côté de celle d'un lapin normal de même poids).

cinq mois et dix-sept jours après l'opération, alors que l'on constate que son poil est beaucoup moins fourni que celui d'un lapin normal, court et sec et tombant aisément, que sa face est nettement élargie (gonflement myxœdémateux) et que la peau des oreilles est devenue glabre, rugueuse et froide. La température (38°,1) est très au-dessous de la normale.

19 mars 1910. — L'élargissement de la face est plus marqué.

22 mars. — On remarque que les yeux sont un peu saillants. L'exophtalmie devient peu à peu plus forte. On photographie l'animal le 22 avril (fig. 3) (1).

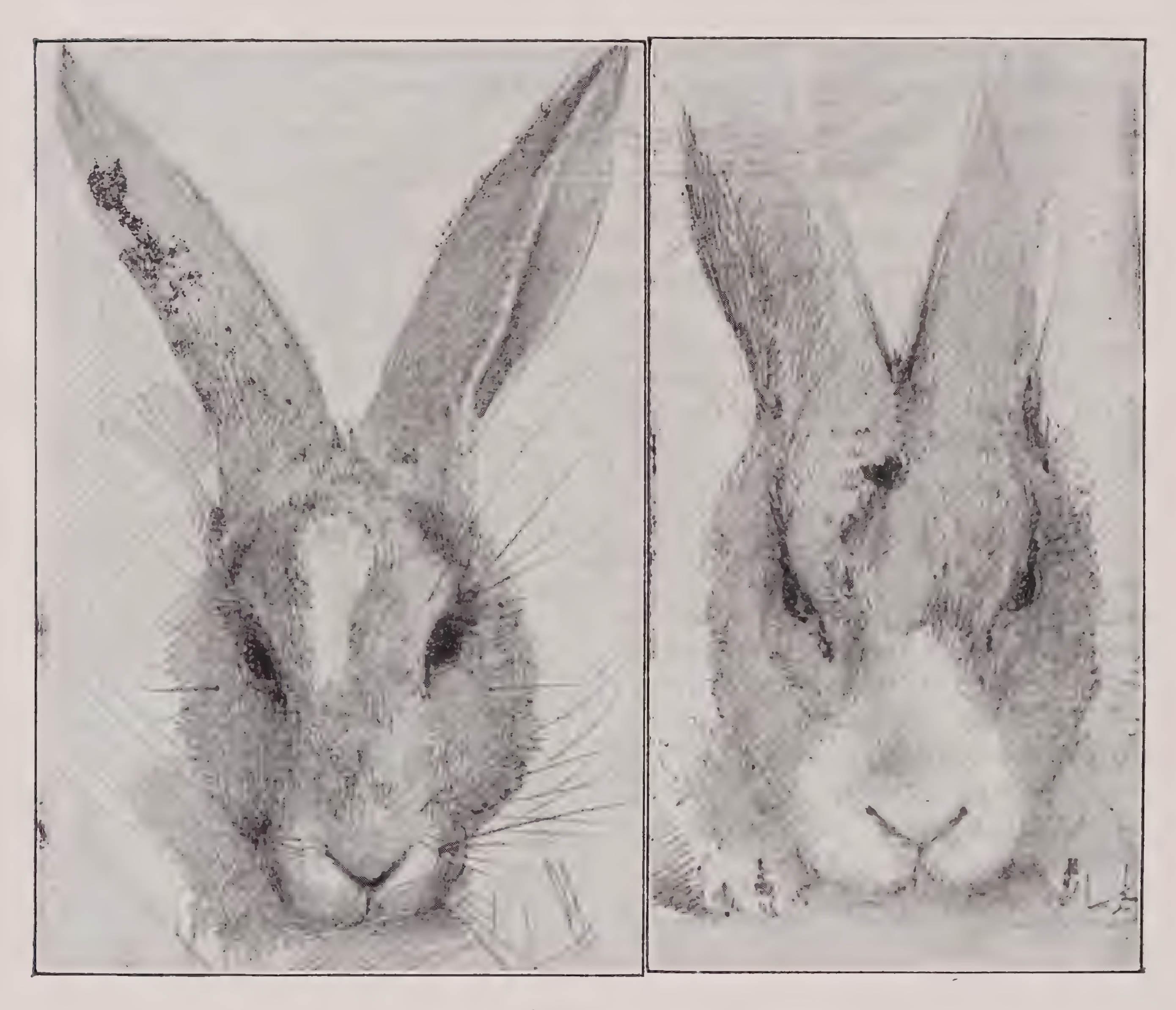


Fig. 2.
A gauche, lapin normal; à droite, lapin thyroïdectomisé depuis six mois.

25 avril. — Plaques symétriques d'alopécie à la partie inféro-externe des cuisses.

4 mai. — On sectionne le sympathique cervical à gauche.

10 mai. — Plaie cicatrisée. La pupille de gauche est rétrécie, et l'exophtalmie, du côté gauche, a un peu diminué.

Cet animal présente donc, comme on le voit sur la photographie ci-contre

(1) On a photographié, à côté de cet animal, un lapin normal ayant exactement le même poids, pour rendre plus apparente la modification de la tête.

(fig. 3), un gonflement myxœdémateux typique de la face (1); c'est à tort par conséquent que des médecins contestent encore aujourd'hui la possibilité de reproduire expérimentalement ce symptôme du myxœdème. Voilà le troisième ou quatrième lapin que je montre ici offrant très nettement ce symptôme.

Mais ce n'est pas tant pour cela que je présente cet animal à la Société, que pour un autre symptôme, une exophtalmie très marquée. Il y a plus de deux mois qu'on a commencé de l'observer. On remarquera qu'elle est moindre à gauche, depuis que le sympathique cervical a été coupé de ce côté, depuis 17 jours. Sur un autre lapin que voici, qui a subi aussi l'extirpation complète de l'appareil thyroparathyroïdien il y a un mois et dix-sept jours, on constate semblablement de l'exophtalmie. Cet animal n'a pas présenté d'autres troubles, depuis l'opération, sauf, le lendemain, quelques secousses fibrillaires dans les masséters.



Fig. 3.
A gauche, lapin normal; à droite, lapin thyroïdectomisé depuis onze mois.

Enfin, j'ai observé l'année dernière un jeune chien qui a présenté passagèrement de l'exophtalmie.

Observation résumée. — Chien fox-terrier bâtardé, âgé de deux mois et vingt-trois jours. Poids 2.400 gr. Enucléation (2) des deux parathyroïdes externes et extirpation des deux lobes thyroïdiens le 3 février 1909.

9 février. — Parésie du train postérieur. Tremblement constant des deux globles oculaires. A partir de ce moment, jusqu'à la mort de l'animal, survenue dans la nuit du 8 au 9 juillet 1909, ce nystagmus a toujours persisté.

16 juin. — Attaque tonique, avec arrêt respiratoire, contracture des mâchoires, opisthotonos de la tête. — 27 juin. — Nouvelle attaque.

6 juillet. — 10 h. 45 du matin, attaque tonique, rigidité absolue du tronc postérieur, vomissements, *exophtalmie*; 11 h. 20, attaque clonique; 11 h. 50, tremblement de la tête et du cou. Rémission depuis midi. Parésie du train postérieur. — Le 7 juillet on ne constate plus d'exophtalmie.

Ainsi la thyroïdectomie peut être suivie d'exophtalmie. De tels faits

(1) On peut comparer les oreilles sur les deux photographies (fig. 1 et 3).

(2) Sur cette opération voy. E. Gley, *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, 15 avril 1893, p. 396 et *Arch. de physiol.*, 5e série, V, p. 766-773; 1893.

ne montrent-ils pas combien sont incertaines maintes théories sur le goitre exophtalmique et les états que l'on qualifie d'*hyperthyroïdation*, théories dont la vogue, dans une partie du monde médical, pourrait bien être due surtout à l'excès de leur simplicité? Les observations rapportées dans cette note prouvent qu'il peut se produire chez des animaux privés de l'appareil thyroïdien des phénomènes d'excitation du système sympathique cervical.

Il me paraît difficile d'expliquer ces faits par une excitation accidentelle, traumatique, des cordons sympathiques, consécutive à l'opération. L'exophtalmie du lapin myxœdémateux (fig. 3), qui n'est apparue que très tardivement, ne saurait tenir à une cause de ce genre. On n'ignore pas d'ailleurs que, dans une extirpation bien faite de la thyroïde, on ne lèse point les nerfs du cou. Faudrait-il admettre que, chez divers animaux thyroïdectomisés, dans des conditions à rechercher, il finit par s'accumuler une substance toxique, excitant le système sympathique (comme fait l'adrénaline), ou supposer que les glandes thyroïdes sécrètent une substance douée de la propriété de modérer les activités du système sympathique et dont l'absence peut se manifester par des troubles permanents, plus ou moins lents à se produire, suivant des conditions à déterminer? Mieux vaut pour le moment s'abstenir d'hypothèses. Je rappellerai cependant ici les expériences de E. de Cyon (1898 sur l'excitabilité du système sympathique accélérateur du cœur chez les animaux thyroïdectomisés.

Paris. — L. Maretheux, imprimeur, 1, rue Cassette. — 4526.

Extrait des *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie.*
(Séance du 20 Mai 1911. — T. LXX, p. 770.)

Sur quelques effets de la ligature des artères thyroïdiennes chez le lapin,

par E. Gley.

Les résultats que cette opération m'a donnés sur le lapin peuvent être rapprochés de ceux présentés récemment par H. Alamartine (*Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, 27 avril 1911, p. 614) et par G. Bourguignon (*Ibid.*, 6 mai 1911, p. 697) dans leurs intéressantes notes.

Ce n'est que dans un but de technique, en raison de la disposition des artères des lobes thyroïdiens chez le lapin, que j'avais pensé à simplifier l'opération de la thyroparathyroïdectomie en la réduisant à la seule ligature des deux artères thyroïdiennes, après extirpation des deux parathyroïdes externes. Il y a déjà longtemps que j'ai signalé l'importance de cette ligature dans la thyroïdectomie (1). J'ai donc été amené tout naturellement à me demander si elle ne suffirait pas à déterminer l'atrophie de la glande, ce qui, joint à l'ablation simultanée des parathyroïdes, produirait la suppression de tout l'appareil. Rien alors, au point de vue opératoire, n'eût été plus simple et plus rapide que la thyroparathyroïdectomie.

Les résultats n'ont pas répondu à mon attente. Sur les animaux opérés et survivant sans présenter de troubles, l'examen de la région, au bout de dix-huit à trente-quatre jours, montra que la glande, souvent d'aspect à peu près normal, quelquefois pâlie et un peu plus petite, n'était en somme ni atrophiée ni sclérosée; sur-le-champ on en pratiqua l'extirpation. Les suites de cette opération importent peu ici (2).

(1) E. Gley. Bemerkungen über die Funktion der Schilddrüse und ihrer Nebendrüsen. *Pflüger's Archiv*, LXVI, p. 308-319, 1897; — Sur la thyroïdectomie chez le lapin. Technique opératoire. *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, LVI, p. 91, 23 janvier 1904.

(2) Comme curiosité cependant, je signalerai que l'un de ces animaux, opéré le 9 février 1909, et réopéré 34 jours plus tard, et devenu myxœdémateux, vit encore aujourd'hui.

Une seule fois cependant, un lapin mourut très rapidement après la ligature en question (précédée, bien entendu, de l'extirpation des deux parathyroïdes externes); la mort survint en douze heures environ, l'animal présentant les accidents aigus que j'ai autrefois décrits.

Les cinq autres animaux que j'ai opérés résistèrent au contraire, comme il a été dit ci-dessus. Et c'est même parce que cette série négative suivit le seul résultat positif obtenu que j'abandonnai mes essais.

Si on les reprenait, il conviendrait sans doute de voir d'abord si les effets de la ligature artérielle ne sont pas tardifs; ne se peut-il pas que le délai de dix-huit à trente-quatre jours, au bout duquel j'ai fait subir aux animaux une seconde opération, soit trop court? Il conviendrait aussi de procéder à l'examen histologique de la glande, à des intervalles de temps différents à partir du jour de la ligature.

Paris. — L. Maretheux, imprimeur, 1, rue Cassette. -- 8797.

Extrait des *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie.*
(Séance du 10 Juin 1911. — T. LXX, p. 960.)

SUR LES ACCIDENTS DE NATURE DIVERSE CONSÉCUTIFS A LA PARATHYROÏDECTOMIE,

par E. GLEY.

La note récente de Louis Morel (*Soc. de Biologie*, 13 mai 1911, p. 749) sur la suppression, à la suite des traumatismes osseux, de la tétanie causée par la parathyroïdectomie, comprend deux questions bien distinctes : l'une concerne la réalité même de cette influence des traumatismes osseux et l'autre la nature double des accidents résultant de la parathyroïdectomie, tétaniques et cachectiques.

Je ne discuterai pas pour le moment la première question ; je désirerais cependant rappeler que l'on a souvent observé, chez les animaux simplement éthyroïdés, non seulement la rémission des accès convulsifs, mais même la disparition de ces phénomènes jusqu'à la mort. Pour m'en tenir à mes propres observations, j'extrairai les suivantes de mes anciens cahiers d'expériences :

I. — Jeune chien éthyroïdé le 22 avril 1891. Attaque tétanique le 25, à 10 heures du matin. Les jours suivants, abattement, troubles digestifs, cachexie progressive. On le sacrifia le 1er mai sans qu'il ait eu de nouveaux accès convulsifs.

II. — Chien bull de quatre ans, pesant 10 kil. 200, éthyroïdé le 27 mai 1891. 29-30 mai : secousses musculaires généralisées. 1er-2 juin : anorexie, parésie. 3 juin : secousses musculaires. 4 juin : poids = 8 kil. 200 ; à partir de ce jour l'animal n'a plus présenté de phénomènes tétaniques, mais la cachexie a fait de rapides progrès et il est mort le 7 juin.

III. — Jeune chien, 5 kil. 500. Extirpation de trois glandules seulement, l'interne gauche n'étant pas visible, le 9 novembre 1896. Les jours suivants l'animal se porte bien et reste vif et gai ; maigrit cependant ; le 14 décembre,

quoiqu'il mange bien, ne pèse plus que 4 kil. 500. Ce même jour, extirpation du lobe gauche de la thyroïde. A partir du 6 janvier 1897, reste volontiers couché. 30 janvier : 4 kil. 300; l'amaigrissement a surtout porté sur le train postérieur, dont les muscles sont atrophiés. 11 février : 3 kil. 400; la paralysie a fait de grands progrès. Trouvé mort le matin du 12 février.

IV. — Lapin ♂ 2 kil. 440, âgé de six mois. Extirpation de deux lobes thyroïdiens le 18 novembre 1896. A partir de décembre sécheresse des poils, oreilles froides, ventre un peu gonflé. Le 27 janvier 1897, poids = 2 kil. 870; extirpation des deux parathyroïdes externes. On n'observe ensuite aucun phénomène tétanique, mais l'animal se cachectise de plus en plus, le ventre devient très gros. Mort le 22 février.

V. — Chien de deux ans, 13 kil. 400. Extirpation de tout l'appareil thyroïdien le 16 février 1909. 21 février : secousses dans les masséters et les muscles du dos. 22 février : quelques tremblements. A partir de ce jour on n'observe plus d'accidents tétaniques, mais de la parésie du train postérieur. Poids, le 24 février : 11 kil. 950; le 4 mars : 11 kil. 690. Peu à peu l'animal se cachectise : ulcérations à diverses articulations, ulcérations de la cornée. 23 mars, poids : 11 kil. 170. On le sacrifie le 24 mars.

On trouvera sommairement signalées des observations du même genre dans plusieurs de mes études sur les fonctions de l'appareil thyroïdien (par exemple dans les *Archives de physiol.*, 1893, p. 473, p. 771 et p. 773; dans les *Comptes rendus de la Soc. de Biol.*, 2 juin 1894, p. 454 [observation d'une chèvre]; dans le *British med. J.*, 21 septembre 1901 [trad. fr. in *Revue générale des sc.*, 30 octobre 1901, p. 898]). Je pourrais multiplier ces exemples, en rapporter d'autres observés par ceux des physiologistes qui ont pratiqué des thyroïdectomies en assez grand nombre. Il y a une dizaine d'années, Walter Edmunds a particulièrement insisté sur les rémissions et les phénomènes de cachexie que l'on peut constater à la suite de la parathyroïdectomie; plus récemment, Sw. Vincent et W. A. Jolly ont signalé des faits semblables après thyroïdectomie complète.

Quant à la seconde question posée par L. Morel, elle n'est pas absolument nouvelle. J'ai moi-même écrit en 1901 : « On voit des chiens qui, après cette opération (la parathyroïdectomie), ne présentent que des troubles nutritifs dont l'évolution est lente, comme il arrive aussi à la suite de la thyroïdectomie complète. J'ai observé ce fait, non seulement sur le chien, mais encore sur le chat et sur le lapin (1) ». En 1909, A.-E. Melnikov (2) conclut de ses expériences sur le chien, le lapin et

(1) E. Gley. Résumé des preuves des relations qui existent entre la glande thyroïde et les glandules parathyroïdes. *Arch. italiennes de biologie*, XXXVI, 57, 1901.

(2) A. E. Melnikov. Du rôle des corpuscules épithéliaux (gl. parathyreoideæ) dans l'organisme (en russe). *Dissertat.*, Saint-Pétersbourg, 1909, et *Rousski Vratsch*, 1909, p. 1522.

le rat que les glandes parathyroïdes ont une fonction antitoxique et une fonction régulatrice des échanges matériels ; après l'extirpation de ces organes on observe la tétanie et en second lieu une cachexie. En 1910 Iselin (1) montre que la tétanie n'est pas la seule conséquence de la suppression des parathyroïdes, mais qu'il se produit aussi à la suite de cette opération des troubles de la croissance et une cachexie qui doivent s'expliquer par des perturbations dans les échanges chimiques. — C'est d'ailleurs en partie sur l'interprétation des faits de cet ordre que j'ai fondé ma théorie des relations fonctionnelles entre les deux parties de l'appareil thyroïdien. Et il convient ici justement de rappeler les expériences de W. Edmunds (2) et celles de Sw. Vincent et W. A. Jolly (3), celles enfin de deux élèves de Sw. Vincent, J. Halpenny et F. D. Thompson (4), qui ont montré les altérations survenant dans le tissu de la thyroïde à la suite de l'extirpation des parathyroïdes. — Les faits présentés à la Société par L. Morel n'en sont pas moins intéressants et ils contribueront à rappeler l'attention sur la question encore si obscure du rôle des parathyroïdes.

(1) Iselin. *Revue méd. de la Suisse romande*, XXXI, 105, 20 février 1911 (compte rendu des séances de la *Soc. suisse de neurologie*, 4e assemblée, séance du 13 novembre 1910).

(2) Walter Edmunds. *The Pathology and Diseases of the thyroid Gland*. Edinburgh a. London, 1901.

(3) Sw. Vincent and W.-A.-Jolly. Further observations upon the fonctions of the thyroid and parathyroid glands. *J. of Physiol.*, XXXIV, 295-305, 1906.

(4) J. Halpenny and F. D. Thompson. On the relationship betwen the thyroid and parathyroid. *Anatomischer Anzeiger*, XXXIV, 376-379, 1909.

Paris. — L. Maretheux, imprimeur, 1, rue Cassette. — 8915.

Extrait des *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie.*
(Séance du 14 Décembre 1912. — T. LXXIII, p. 626.)

Sur les rapports entre la thyroïde et les parathyroïdes. Thyroïdectomie après parathyroïdectomie,

par A. Le Play.

G. Lusena (1) a soutenu que l'ablation des parathyroïdes, chez le chien, amenait la mort en trois jours, en moyenne, et que l'ablation de tout l'appareil thyroïdien ne l'entraînait qu'en une dizaine de jours. Bien plus, si, durant la tétanie, provoquée par l'extirpation des parathyroïdes, on pratiquait la parathyroïdectomie ou la ligature des vaisseaux thyroïdiens, les phénomènes morbides s'atténuaient et la vie de l'animal était prolongée.

L'importance est évidente de la thèse de Lusena, au point de vue des relations entre les deux parties de l'appareil thyroïdien. Il était donc intéressant de vérifier le bien-fondé de ses conclusions. Sur les conseils de M. le Pr Gley, nous avons repris, il y a déjà quelque temps, ces expériences; mais nos recherches n'ont pas confirmé les résultats obtenus par l'auteur italien.

Nous avons opéré quatorze chiens, en comptant les expériences de contrôle.

1. Sur *sept* d'entre eux, nous avons pratiqué la parathyroïdectomie totale bilatérale : *cinq* ont été pris de crises convulsives, plus ou moins violentes, respectivement au bout de 42 heures, 63 heures, 73 heures, 42 heures, 56 heures. *Deux* n'ont présenté aucun symptôme morbide. Or, la thyroïdectomie consécutive, sur ces derniers, a montré, par des coupes sériées, la présence de thyroïdes internes, incluses dans le parenchyme glandulaire.

Les sujets présentaient bientôt, au bout de vingt-quatre heures environ, un ptyalisme abondant, de la raideur, des membres postérieurs surtout, une

(1) G. Lusena. *Fisio-patologia dell' apparecchio tiro-paratiroideo.* Firenze, 1899.

dyspnée à tendance polypnéique, en même temps que la température montait à 40 degrés.

Aussitôt après la crise, nous avons pratiqué la thyroïdectomie totale, sous le chloroforme.

Les animaux ont présenté, dans les premières heures suivant l'intervention, une atténuation ou une disparition très passagère des symptômes convulsifs, dans quelques cas; mais les crises ont reparu bientôt, au bout de quinze heures environ, et les sujets succombaient rapidement, avec ce cadre symptomatique, particulièrement impressionnant, bien décrit par les auteurs (Schiff, Gley, etc.).

La mort, dans les cinq cas précités, est survenue, respectivement, 66 heures, 21 heures, 10 heures, 50 jours, 39 heures, après la seconde opération.

2. Nous avons, dans un but comparatif, pratiqué, sur trois sujets, la thyro-parathyroïdectomie totale.

Après une période d'apathie, en général assez courte (un jour et demi à trois jours), au cours de laquelle apparurent des phénomènes paralytiques, surtout dans la sphère douloureuse, les sujets ont été pris de crises convulsives violentes, avec polypnée, hyperthermie, respectivement, 39 heures, 68 heures, 72 heures après l'opération; ils ont succombé 6 jours, 23 jours, 7 jours après l'apparition des convulsions.

Les crises nous ont paru plus prolongées, mais moins dramatiques que dans la série précédente, et les animaux nous ont paru résister un peu plus longtemps.

3. Nous avons, dans une troisième série d'expériences, pratiqué la thyroïdectomie bilatérale sur quatre chiens; les sujets n'en ont éprouvé aucun inconvénient.

Seize jours après, sur deux de ces sujets, nous avons fait la parathyroïdectomie; ils sont morts, respectivement, 68 heures et 72 heures après cette dernière intervention, dans de violentes crises convulsives. Les deux autres, après trois mois, continuent à se bien porter et ont augmenté de poids.

L'opinion de Lusena repose sur les différences observées entre les effets de la parathyroïdectomie et ceux de la thyro-parathyroïdectomie. Ces différences nous semblent avoir été exagérées. Le tableau des accidents comporte d'assez grandes variations. Il est inexact de dire que le début des accidents de la thyro-parathyroïdectomie est, de règle, lent, que les convulsions sont exceptionnelles, que la polypnée est rare. Si on reprend la description de Schiff (1884), celle de Gley (1891-1892), et si nous nous en rapportons à nos propres recherches, nous voyons que les résultats obtenus sont en désaccord avec les conclusions précédentes.

Le second point est relatif à l'atténuation de la tétanie parathyréoprive par l'extirpation de la thyroïde. Ici encore, il s'agit d'une question de fait.

Pepere (1), dans 3 cas de thyro-parathyroïdectomie en deux temps,

(1) Pepere. *Le Ghiandole paratiroidee.* Torino, 1906.

n'a obtenu qu'un seul cas de prolongation de la vie (vingt et un jours). La thyroïde avait été enlevée dès les premiers symptômes convulsifs.

Mac Callum et Davidson (1) n'ont obtenu que deux fois sur cinq animaux l'atténuation de la tétanie parathyréoprive, par l'extirpation de la thyroïde.

Dans nos propres expériences relatées plus haut, cinq sujets, après une accalmie très transitoire, semblable d'ailleurs à celles qui se présentent souvent chez les animaux éthyroïdés d'emblée en une seule fois, ont été repris rapidement de leurs crises et sont morts dans les convulsions. Ces résultats confirment, d'ailleurs, ceux que M. Segàle et L. Morel ont obtenus par une technique différente (2).

Nous conclurons donc :

a) Que les accidents, consécutifs à la thyro-parathyroïdectomie, caractérisés par des crises convulsives prolongées, sont en général assez précoces (deux à trois jours en moyenne);

b) Que la thyroïdectomie, pratiquée aussitôt après l'apparition de la tétanie parathyréoprive, si elle peut être suivie quelquefois d'une rémission des accidents convulsifs, n'empêche pas ces derniers d'apparaître de nouveau assez rapidement et n'empêche pas l'issue fatale.

(*Travail du laboratoire de Biologie générale du Collège de France.*)

(1) Mac Callum et Davidson. Further notes on the function of the parathyroid Gland. *The medical news*, 1905, n° 14.

(2) Voy. M. Segàle, *Archivio per le sc. mediche*, 1906, t. XXX, p. 273-292 et L. Morel, *Les parathyroïdes*, Paris, A. Hermann et Fils, 1912, p. 104.

Paris. — L. MARETHEUX, imprimeur, 1, rue Cassette. — 12971.

Extrait des *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie.*
(Séance du 25 Mars 1911. — T. LXX, p. 470.)

Ovariectomie et thyro-parathyroïdectomie,

par M. Cléret et E. Gley.

On a avancé récemment que l'extirpation des deux ovaires préserve les animaux qui l'ont subie des suites mortelles de la thyro-parathyroïdectomie, pratiquée après la première opération. L'auteur de cette observation, T. Silvestri (de Modène), dit que cette influence protectrice de la castration n'existe pas pour les jeunes femelles (chiennes, chattes, lapines) pas plus qu'elle n'existe pour les mâles; il ne l'a constatée que chez les femelles adultes (1).

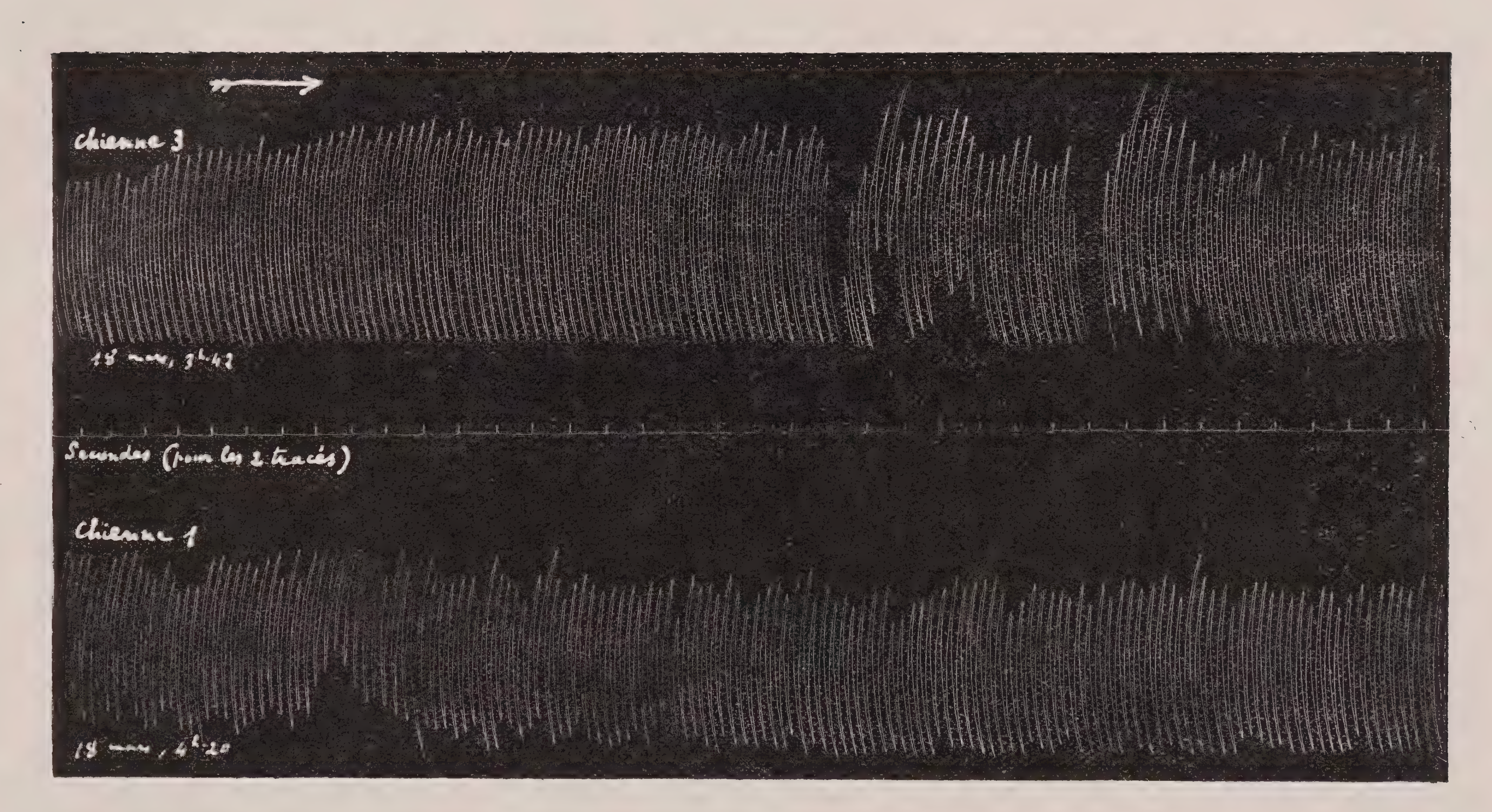
Comme nous avions au laboratoire deux chiennes déjà et depuis quelque temps châtrées dans un autre but, nous avons cherché à vérifier sur ces animaux l'observation de Silvestri; et nous en avons châtré une troisième à ce même effet. Voici ces trois cas résumés.

N° 1. Chienne fox bâtardée, de six ou sept ans, pesant 5 kil. 500 et ovariectomisée le 10 décembre 1910. Trois mois et six jours plus tard, extirpation complète de l'appareil thyroïdien. P = 5 kil. 250. Quarante-huit heures après, fortes secousses musculaires, polypnée, puis paralysie progressive, anorexie absolue. Elle meurt en cet état (P immédiatement après la mort = 4 kil. 400). *Survie depuis la seconde opération : quatre jours et demi.*

N° 2. Chienne bâtardée, de robe brune, âgée de deux ans et pesant 10 kilogrammes. Ovariectomie le 17 décembre 1910. Trois mois plus tard, thyro-parathyroïdectomie. Quarante-huit heures après, elle a des accidents convulsifs, et le lendemain, à 7 heures du matin, on la trouve morte. *Survie depuis la seconde opération : deux jours et demi environ.*

N° 3. Chienne roquet, de deux ans, pesant 6 kil. 500, ovariectomisée le

(1) T. Silvestri. Castrazione e tiroparatiroidectomia. *Il policlinico*, XVII, p. 1571-1574, 11 décembre 1910.



Tracé respiratoire de deux chiennes adultes éthyroïdées après ovariectomie (48 heures après la seconde opération). — (Réduction : 1/3.)

28 février 1911. Quinze jours plus tard, thyro-parathyroïdectomie. P = 7 kil. 700. Quarante-huit heures après, très fortes secousses convulsives, polypnée. Rémission le lendemain ; l'animal peut manger un peu ; le surlendemain il ne peut boire qu'un peu de lait. Anorexie, parésie généralisée ; de plus, photophobie et prurit de la tête ; l'animal, très abattu, ne se déplace plus ; hypothermie ; mort. P après la mort = 6 kil. 050. *Survie depuis la seconde opération : huit jours.*

Sur ces trois animaux il fut constaté, à l'autopsie, que l'extirpation des ovaires avait bien été totale.

Les chiennes n°s 1 et 3 ont été montrées à la Société de Biologie, dans la séance du 18 mars. Elles étaient à ce moment à la phase convulsive des accidents qu'elles ont présentés ; au moment de les transporter à la Société on a enregistré les mouvements respiratoires; toutes deux avaient plus de 200 respirations par minute (232 pour le n° 1, 217 pour le n° 3) (voy. les deux tracés ci-dessous, pris au moyen de l'explorateur du cœur du chien [modèle Verdin]) ; à ce même moment la température du n° 1 était de 39°5 et celle du n° 3 de 41°7 (1).

L'ovariectomie préalable n'a donc modifié en rien, chez ces trois chiennes adultes, les effets de la thyroïdectomie et l'évolution des troubles consécutifs. Il nous a paru inutile de sacrifier d'autres animaux à l'examen de cette question.

(1) Dans ces deux observations se vérifie donc ce que l'un de nous a dit, il y a déjà longtemps, de la polypnée des chiens thyroïdectomisés (voy. E. Gley, *Archives de physiologie*, 1892, 5e série, IV, p. 81-91, et *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, 13 mai 1893, p. 515).

Paris. — L. Maretheux, imprimeur, 1, rue Cassette. — 8496.

Extrait des *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie.*
(Séance du 24 Juin 1911. — T. LXX, p. 1019.)

Nouvelle note sur les effets de la thyroparathyroidectomie après ovariectomie,

par M. Cléret et E. Gley.

Nous avons montré (*Soc. de Biologie*, LXX, p. 470, 25 mars 1911) que, contrairement à ce qu'a prétendu T. Silvestri (1), l'ovariectomie préalable ne préserve nullement les chiennes des conséquences mortelles de la thyro-parathyroïdectomie. Il n'était pas inutile de constater qu'il n'en va pas autrement pour les lapines, Silvestri ayant fait quelques expériences sur ces animaux.

Dans ce but, trois lapines pesant respectivement 1.900, 2.720 et 2.900 grammes ont été châtrées. L'une d'elles, la dernière, est morte accidentellement trois jours après cette opération. Deux ont survécu, les n°s 1 et 3; la première, quarante-trois jours après l'ovariectomie, pesait 2.510 grammes, et, la dernière, seize jours après la même opération, pesait 2.935 grammes. L'une et l'autre ont alors subi la thyro-parathyroïdectomie. Quatorze ou quinze heures après, la première a présenté une forte attaque convulsive, à la suite de laquelle elle est restée étendue dans sa cage en état de dyspnée et continuant à saliver abondamment; elle est morte seize ou dix-sept heures après l'opération. La seconde est morte également à la suite d'une semblable attaque tétanique; celle-ci a survécu trente-six heures environ. — A l'autopsie, il a été reconnu que les ovaires de ces deux lapines avaient été parfaitement enlevés.

L'ovariectomie préalable n'a donc en aucune façon protégé ces animaux contre les effets de la thyroïdectomie complète. Nous répéterons

(1) T. Silvestri. Castrazione e tiroparatiroidectomia. *Il Policlinico*, XVII, p. 1571-1574, 11 décembre 1910.

simplement ici ce que nous disions à la fin de notre précédente note, qu'il nous a semblé superflu de sacrifier d'autres animaux pour cette vérification.

Quelques jours après la publication de notre précédente note, Massaglia a fait connaître des résultats identiques aux nôtres (1); il a thyroïdectomisé deux chiennes dix-neuf et trente-cinq jours après castration et ces deux animaux sont morts avec les accidents habituels en huit et trois jours. Ces deux observations s'ajoutent donc aux trois observations que nous avions déjà publiées (2).

Il serait à désirer que l'on tirât de tout ceci une leçon qui en sort naturellement, c'est à savoir qu'il est au moins prudent de ne point élever sur des expériences mal faites, incomplètes ou insuffisantes (3), des théories brillantes peut-être, mais à n'en pas douter hasardeuses, voire sans fondement réel, sur des rapports réciproques entre diverses glandes à sécrétion interne.

(1) A. Massaglia. A proposito di castrazione e tiroparatiroidectomia. *Gazz. degli Ospedali e delle Cliniche*, XXXII, p. 422, 2 avril 1911.

(2) Comme Silvestri avait un moment prétendu que la castration chez les mâles préservait aussi ces animaux des effets de la thyroïdectomie, Massaglia fait également connaître les résultats de cette dernière opération pratiquée sur des chiens, douze jours (un animal) et vingt jours (deux animaux) après que les testicules avaient été extirpés; ces trois animaux moururent de l'éthyroïdation en trois, sept et neuf jours.

(3) Dans le cas qui nous occupe, il est vraisemblable que les animaux opérés par Silvestri n'ont pas été complètement éthyroïdés. Massaglia admet aussi que Silvestri a dû commettre une faute de technique, par exemple laisser en place une des parathyroïdes externes.

Paris. — L. Maretheux, imprimeur, 1, rue Cassette. — 8985.

JOURNAL
de
Physiologie
et de
Pathologie générale

PUBLIÉ PAR

MM. BOUCHARD et CHAUVEAU

Avec la collaboration de MM.

A. DASTRE et E. GLEY
POUR LA PHYSIOLOGIE

J. COURMONT et P.-J. TEISSIER
POUR LA PATHOLOGIE GÉNÉRALE

A. DASTRE
DIRECTEUR

EXTRAIT

Recherches sur la pathogénie du goître exophtalmique, par E. Gley.

(Journal de physiologie et de pathologie générale,
t. XIII, n° 6, novembre 1911.)

PARIS
MASSON ET Cie, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, boulevard Saint-Germain (6e)

CONDITIONS DE LA PUBLICATION

Le Journal de Physiologie et de Pathologie générale *paraît tous les deux mois dans le format grand in-8°, avec planches hors texte et figures dans le texte.*

Chaque numéro contient, outre les mémoires originaux, un index bibliographique de 80 à 100 pages comprenant l'analyse des travaux français et étrangers de physiologie et de pathologie générale.

L'année forme un volume de plus de 1.200 pages.

PRIX DE L'ABONNEMENT

Paris : 35 francs. — France et Union postale : 40 francs.

Les auteurs reçoivent gratuitement 50 tirages à part de leurs mémoires. Ils peuvent en faire tirer, **à leurs frais,** 50 exemplaires en sus. Le total de 100 ne peut, en aucun cas, être dépassé.

XIV

RECHERCHES SUR LA PATHOGÉNIE DU GOITRE EXOPHTALMIQUE

I. — Action cardio-vasculaire du sérum sanguin des malades atteints de goitre exophtalmique

Par

E. GLEY, avec la collaboration de **M. CLÉRET**.

Les théories actuelles du goitre exophtalmique[1] sont au nombre de trois; deux invoquent des troubles glandulaires, c'est la *théorie thyroïdienne* et ce que j'appellerai la *théorie thyroïdo-surrénale*, plus récemment émise; la troisième est nerveuse, c'est la *théorie sympathique.*

Cette dernière est bien connue, elle a été souvent exposée, non moins fréquemment discutée. En l'absence de données expérimentales nouvelles, il est sans intérêt de la présenter ici. Elle n'a d'ailleurs plus guère de partisans.

La théorie thyroïdienne est aujourd'hui beaucoup plus en faveur que la précédente. Elle est double, les uns considérant, on le sait, la maladie comme résultant d'une hypersécrétion de la thyroïde et les autres comme étant la conséquence d'une altération de la sécrétion de l'appareil thyroïdien, d'une « dysthyroïdie ». C'est à cette dernière idée que je m'étais autrefois rallié[2]. Je croirais volontiers que la théorie de l'« hyperthyroïdisme » a dû en partie son succès à sa simplicité même[3]; son fond, c'est l'antithèse qui existe, et que l'on a exagérée pour les besoins de la cause, entre le goitre exophtalmique et le myxœdème; il était si facile dès lors de conclure que, puisque le myxœdème est dû sans conteste à l'insuffisance fonctionnelle de la glande thyroïde,

[1] Nous rappellerons qu'il serait préférable de désigner toujours la maladie sous ce nom, puisque, pour être exact, il serait vraiment incommode de l'appeler *maladie de Flajani-Graves-Basedow*, l'affection ayant été décrite pour la première fois par le chirurgien italien Flajani (1741-1808), puis par l'anglais Graves en 1835 et enfin par l'allemand K. von Basedow en 1840.

[2] Voy. E. Gley. Sur le fonctionnement de la glande thyroïde et la maladie de Basedow (*VIe Congrès des médecins aliénistes et neurologistes de France et des pays de langue française*, Bordeaux, 1895); — Idem, The pathogeny of exophtalmic goitre (*British med. Journal*, 21 septembre 1901).

[3] Dans les deux travaux cités ci-dessus j'en ai fait une critique assez approfondie. Voy. aussi à ce sujet E. Gley. A propos des phénomènes dits d'« hyperthyroïdie » et d'« hypothyroïdie » (*C.-R. de la Soc. de Biol.*, 1er juin 1907, p. 984). Récemment H. Iscovesco (*Journ. de méd. interne*, 30 décembre 1910) est revenu avec beaucoup de sens et de force sur quelques-unes de ces critiques.

le goitre exophtalmique, inversement, doit résulter de l'exagération fonctionnelle de cette même glande. Dans ce raisonnement on n'oublie qu'une chose, c'est que le contraste entre le myxœdème et la maladie de Basedow n'est manifeste que pour le myxœdème chronique. On oublie aussi que la coexistence, chez le même malade, n'est pas rare du goitre exophtalmique et du myxœdème. Enfin, en dépit de quelques observations auxquelles manquent d'ailleurs les documents positifs, tels que photographies, tracés, etc., on n'a jamais reproduit le syndrome caractéristique par des injections d'extrait thyroïdien ou de sérum de basedowien; si l'excès de fonctionnement de la glande était la cause de la maladie, on devrait cependant pouvoir de cette manière produire celle-ci à coup sûr. Au contraire, les expérimentateurs ne font pas défaut qui, même en administrant de grandes quantités de thyroïde à différents animaux, n'ont jamais observé le moindre symptôme de goitre exophtalmique. Il y a plus, Gley a présenté l'année dernière, à la Société de Biologie, deux lapins thyroïdectomisés, l'un depuis plus d'un an, l'autre depuis un mois et demi, et qui avaient une exophtalmie très marquée, avec des signes certains de myxœdème [1]. Et en ce moment Gley a encore en observation, dans son laboratoire, deux autres lapins myxœdémateux et sur lesquels on peut constater une légère exophtalmie d'un côté. — Reste que la thyroïdectomie a, sinon guéri, du moins amélioré, dans nombre de cas, les malades. Mais, si la cause de la maladie était vraiment dans l'hypersécrétion de la glande, la guérison radicale devrait être la règle. Ce qui n'est point. Qu'on remarque d'ailleurs que les bons effets de l'intervention chirurgicale s'expliquent tout aussi bien dans l'hypothèse d'une « dysthyroïdie » que dans celle de l'« hyperthyroïdisme ».

La théorie que l'on peut appeler *thyroïdo-surrénale* a été soutenue depuis quelques années par plusieurs pathologistes viennois, Eppinger, Falta et Rudinger, Eppinger et Hess, et à Berlin par Kraus et Friedenthal [2]. Les auteurs admettent que la thyroïde et l'appareil surrénal sont des organes synergiques, en ce sens que la sécrétion de l'un renforce l'activité de l'autre et réciproquement. Si donc la thyroïde est détruite ou enlevée, il y a diminution de la fonction surrénale; et si au contraire la sécrétion thyroïdienne s'exagère, il y a accroissement de la sécrétion surrénale. C'est ce second cas qui se présenterait dans la maladie de Basedow; l'hyperthyroïdisme donnerait lieu à une excitation de l'appareil surrénal amenant un excès d'adrénaline dans le sang et par suite les symptômes d'origine sympathique propres à la maladie; il est en effet bien établi que l'adrénaline est un excitant du système sympathique. Si cette théorie était fondée, il faudrait d'abord que le sérum sanguin des basedowiens, en raison de l'adrénaline qu'il est censé contenir, eût la propriété d'augmenter la pression artérielle; or, comme on le verra tout à l'heure, il a justement la propriété inverse. D'autre part, son pouvoir mydriatique (réaction de Löwi) devrait être constant; il est au contraire inconstant

[1] E. Gley, De l'exophtalmie consécutive à la thyroïdectomie. Présentation d'animaux (*C.-R. de la Soc. de Biol.*, 21 mai 1910, p. 858).

[2] H. Eppinger, W. Falta et C. Rudinger. *Verhandl. des* XXV[ten] *Congr. der inn. Med.*, 1908; — *Z. f. klin. Med.*, t. LXVI, p. 1, 1908 et t. LXVII, p. 380-398, 1909. — Eppinger et Hess. *Zentrabl. f. innere Med.*, 1909. — Kraus et Friedenthal. *Berliner kl. Wochenschrift*, 1908, p. 1709.

et, puisque d'ailleurs ce sérum est hypotenseur, le pouvoir mydriatique, quand il existe, peut être difficilement attribué à la présence d'adrénaline. En troisième lieu, les basedowiens devraient toujours être glycosuriques; il n'en est nullement ainsi; et même la glycosurie, quand elle se rencontre, s'observe à une période avancée de la maladie; ne serait-elle pas due alors à une insuffisance hépatique, résultant peut-être d'une intoxication, conséquence elle-même des altérations de la glande thyroïde? Aussi bien, il a été démontré que les lésions thyroïdiennes retentissent sur le foie. Bien loin, enfin, que les basedowiens aient un système surrénal en état d'hyperactivité, ils ressemblent plutôt à des addisonniens, en raison des phénomènes de pigmentation, d'hypotension artérielle, d'asthénie et de parésie qu'ils présentent.

I

On a dû remarquer, au cours de cet exposé, encore qu'un peu sommaire, combien la théorie en vogue, la théorie de l'hyperthyroïdisme, soit sous sa forme première, soit sous sa forme nouvelle, thyroïdo-surrénale, est hypothétique. Il est vraiment curieux que les partisans premiers de l'hyperthyroïdisme ou les ingénieux défenseurs de la nouvelle théorie thyroïdo-surrénale n'aient pas fait les deux séries d'expériences qui paraissaient s'imposer: 1° quelle est l'action du sérum sanguin des malades atteints de goitre exophtalmique? — 2° quelle est l'action des extraits thyroïdiens obtenus avec des glandes provenant de tels malades? En somme, l'expérience cruciale a manqué jusqu'ici à la théorie, la reproduction des principaux accidents de la maladie au moyen d'injections de sérum des malades? Une contre-épreuve, d'ordre thérapeutique, consisterait dans la réduction des accidents par des saignées répétées. Cette épreuve cependant serait moins démonstrative que la première, car, si la maladie tenait non pas à l'hyperthyroïdie, mais à un état de dysthyroïdie, la saignée n'en agirait pas moins favorablement. L'intérêt est donc plus grand des expériences relatives à l'action du sérum de basedowien et à l'action des extraits de goitre.

II

Nos expériences sur l'action toxique du sérum de basedowien ont été faites avec le sérum de six malades. Voilà longtemps que Gley avait cherché à étudier cette action. Mais les difficultés pour se procurer des quantités suffisantes de sérum sont assez grandes; outre que les basedowiens auxquels on peut faire des saignées assez copieuses ne sont pas très nombreux dans les hôpitaux, on ne peut pas saigner indistinctement tous ces malades, mais seulement ceux qui acceptent cette intervention et chez lesquels, loin d'être nuisible, elle serait utile. En fait, tous les malades qui nous ont fourni du sérum se sont, après la spoliation sanguine, trouvés mieux (constatations d'amélioration passagère faites par Cléret[1]). En raison de ces difficultés, nous avons dû, pour le moment, borner nos recherches à l'étude de l'action cardio-vas-

[1] Voy. à ce sujet la thèse récente de Cléret. *Etude sur la pathogénie du goitre exopthalmique* (*Thèse de doctorat en Médecine*, Paris, 1911, p. 81, 100, 135, 150).

culaire du sérum de basedowien. Il est vrai que, spécialement au point de vue de la théorie de l'hyperthyroïdie, c'était l'action qu'il importait peut-être le plus de déterminer.

Les six malades qui ont donné le sérum présentaient toutes le syndrome de Graves-Basedow de façon très nette : goitre, tachycardie, exophtalmie (sauf dans un cas) et, de plus, instabilité nerveuse, grande émotivité.

Toutes nos expériences ont été faites sur le chien, préalablement chloralosé ($0^{gr},10$ de chloralose par kilogramme par injection intraveineuse). Nous avons aussi utilisé quelquefois le lapin comme animal d'expérience. Les injections de sérum ont été faites, dans tous les cas, dans les veines.

Sur les six sérums employés, un s'est montré inactif, trois autres très peu actifs, les deux derniers actifs. Faisons remarquer tout de suite que, par cela même que nous avons eu des sérums à peu près inactifs, il ne nous a pas été nécessaire d'éprouver l'action du sérum humain recueilli sur des sujets absolument normaux. Les expériences faites avec les sérums que nous qualifions d'inactifs peuvent être en effet tenues pour des expériences témoins par rapport à celles où nous avons employé des sérums à action marquée.

III

Soient d'abord les deux sérums actifs. Avec le premier (n° 1) deux expériences ont été faites sur deux chiens différents ainsi qu'avec le n° 2.

Avec les sérums peu actifs, trois expériences ont été faites sur deux chiens et sur un lapin avec le n° 1, une seule sur le chien avec le n° 2 et une sur le lapin avec le n° 3.

Enfin, avec le sérum inactif, une seule expérience a pu être faite sur le chien.

Les expériences n'ont malheureusement pas été plus nombreuses, limitées qu'elles étaient par la petite quantité de sérum que nous avons eue à notre disposition. On comprend qu'il n'est pas possible de faire des saignées trop copieuses ou souvent répétées aux malades étudiés. C'est là, pour ces recherches, une difficulté qui s'ajoute à celles signalées plus haut. Aussi serait-il plus désirable d'avoir un grand nombre de malades fournissant du sérum que peu de malades fournissant de grandes quantités de sérum. — Comme je tiendrais à poursuivre ce travail, ne fût-ce que pour vérifier les résultats déjà obtenus et que l'on va voir, je serais bien reconnaissant aux cliniciens qui voudraient bien me procurer des malades pouvant être sans inconvénients saignés.

1° Sérums actifs. — *Sérum n° 1*, provenant d'une femme âgée de 30 ans (hôpital Lariboisière, service du docteur Launois), malade depuis un an : goitre, exophtalmie, tachycardie, dilatation pupillaire, signe de A. de Græfe; de plus, tremblement des membres supérieurs, troubles vaso-moteurs, sudations.

Exp. I. — Chien caniche noir ♂, de 4 à 5 ans, pesant 15 kilogr. Injection de 5 c. c. de sérum par kilogramme. Pendant l'injection, le nombre des battements du cœur augmente (de 60 en 30 secondes il passe à 76); 6 ou 7 minutes après l'injection, il est encore de 68, et 17 minutes après il est de 78. Durant tout ce temps, l'énergie de

la contraction cardiaque ne subit aucun changement. Quant à la pression artérielle (pression carotidienne), de 138 millimètres de mercure elle monte pendant l'injection à 190 et, une minute après, tombe à 120, puis 1 m. 40 après, à 66 millimètres. A partir de ce moment la pression se relève progressivement à 76, à 100 (5 minutes après l'injection), puis à 108. — Pendant cette période, on constate que l'excitabilité des filets modérateurs cardiaques du pneumogastrique a diminué; au moment où la pression est revenue à son niveau de 138, l'excitabilité est la même qu'avant l'injection.

Une seconde injection de la même dose de sérum détermine des réactions moins fortes : de 146 millimètres, la pression ne monte qu'à 152, puis tombe, 4 m. 30 après l'injection, à 76; mais le pneumogastrique est redevenu moins excitable.

Exp. II. — Vieux chien mâle de 12 kilogr. Injection de 5 c. c. par kilogramme du même sérum. Légère accélération du cœur pendant l'injection. On compte 40 à 42 pulsations en 20 secondes au lieu de 35. La pression artérielle, dans une carotide, de 180 millimètres de mercure, monte tout de suite après l'injection à 194, puis tombe à 136 et à 66. Le cœur a diminué d'amplitude, et tout le temps de l'expérience la contraction reste petite. — Les filets modérateurs du vague sont devenus inexcitables, si bien que l'excitation de ce nerf, au lieu d'amener le ralentissement ou l'arrêt du cœur, en provoque l'accélération, comme on le voit sur le tracé de la figure 1, et comme le fait se produit sur l'animal atropinisé.

Une seconde injection de la même dose de sérum, 17 m. 30 après la première, ne détermine plus que des réactions vasculaires atténuées : de 126 millimètres la pression monte à 144, puis retombe à 120 (après 2 m. 15), niveau où elle se tient. Il ne se produit plus aussi qu'une légère diminution de l'excitabilité du nerf vague; l'inversion d'action constatée à la suite de la première injection ne se renouvelle plus. Mais le cœur s'est accéléré comme la première fois (de 42 battements en 20 secondes, le nombre s'est élevé à 59, 6 minutes après l'injection).

Sérum n° 2, d'une femme de 36 ans (hôpital Lariboisière, service du docteur Brault), goitreuse depuis 16 ans environ (goitre bilatéral assez volumineux) et ayant de la tachycardie, mais pas d'exophtalmie; bouffées de chaleur, crises sudorales, grande agitation nerveuse. C'est ici, en somme, un cas de goitre dit basedowifié.

Exp. I. — Chien bull de 3 ans, pesant $10^{kg},100$. Injection de 5 c. c. de sérum par kilogramme. Pression dans une artère fémorale à 140 millimètres de mercure. L'injection modifie peu cette pression qui ne s'abaisse lentement que de 10 à 15 millimètres; le cœur ne s'accélère pas, mais l'amplitude de ses contractions diminue. En même temps que la pression revient à son niveau normal, la contraction cardiaque reprend son amplitude première. — L'excitabilité du pneumogastrique ne varie pas sensiblement. Celle des accélérateurs cardiaques est peut-être légèrement augmentée.

Exp. II. — Chien de 4 ans, pesant $10^{kg},200$. Injection de $7^{cc}5$ du même sérum par kilogramme. Le cœur s'accélère un peu (44 ou 45 battements en 20 secondes avant l'injection, 48 pendant). Après l'injection, le nombre des battements tend au contraire à diminuer un peu (de 44 à 38). La pression fémorale, de 140 millimètres, s'élève, pendant l'injection, à 152, puis tout de suite après l'injection à 170. Elle tombe alors progressivement à 48 millimètres (2 minutes après l'injection), puis à 40 (6 minutes après l'injection) (voir la *fig. 2*). Pendant toute cette phase de dépression, l'amplitude de la contraction cardiaque est très diminuée. — L'excitabilité du vague s'est montrée diminuée (voy. *fig. 3* et *4*) et celle d'un filet sympathique accélérateur, recherchée en même temps, très légèrement augmentée.

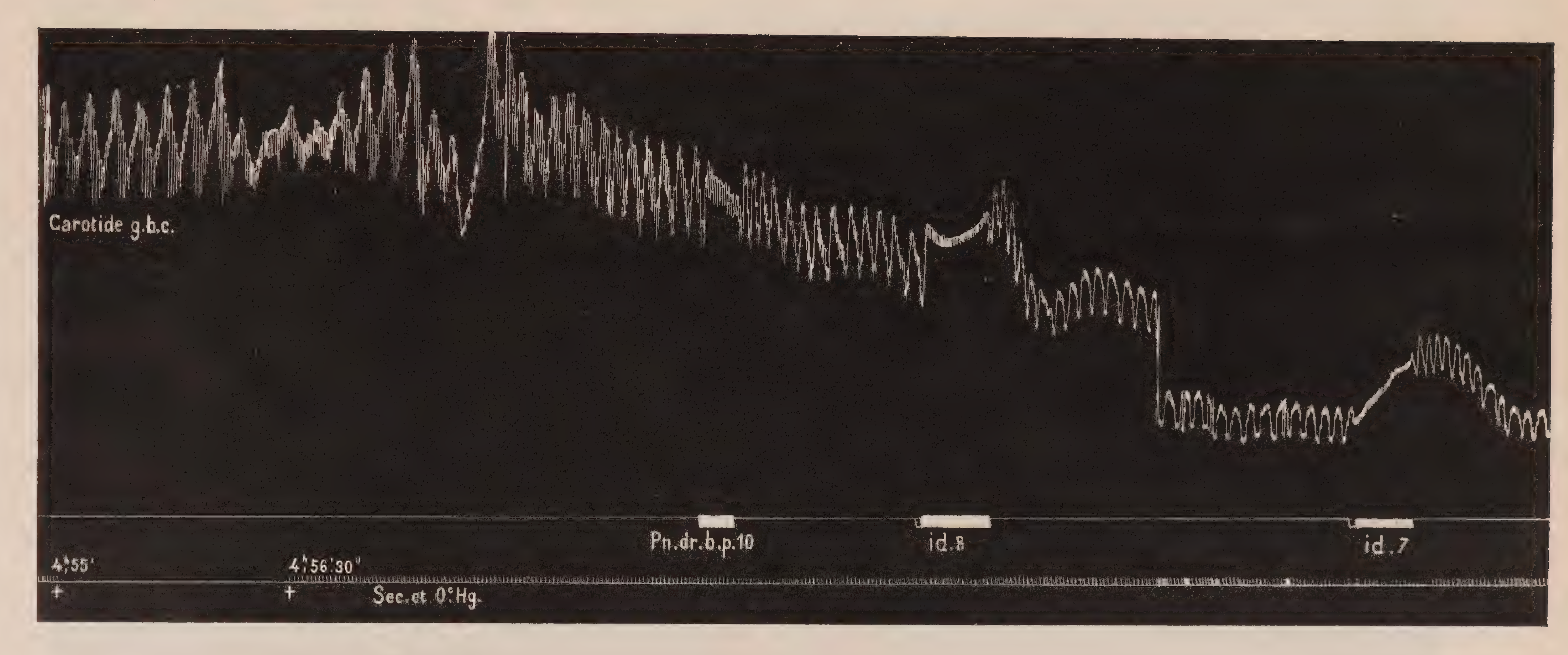


Fig. 1. — Inversion de l'action modératrice du pneumogastrique (Pn. dr. b. p., excitation du bout périphérique du pneumogastrique droit) sous l'influence d'une injection de sérum de basedowien. — Réduction = 1/5e.

De + en +, injection de 5 c. c. de ce sérum par kilogramme d'animal.

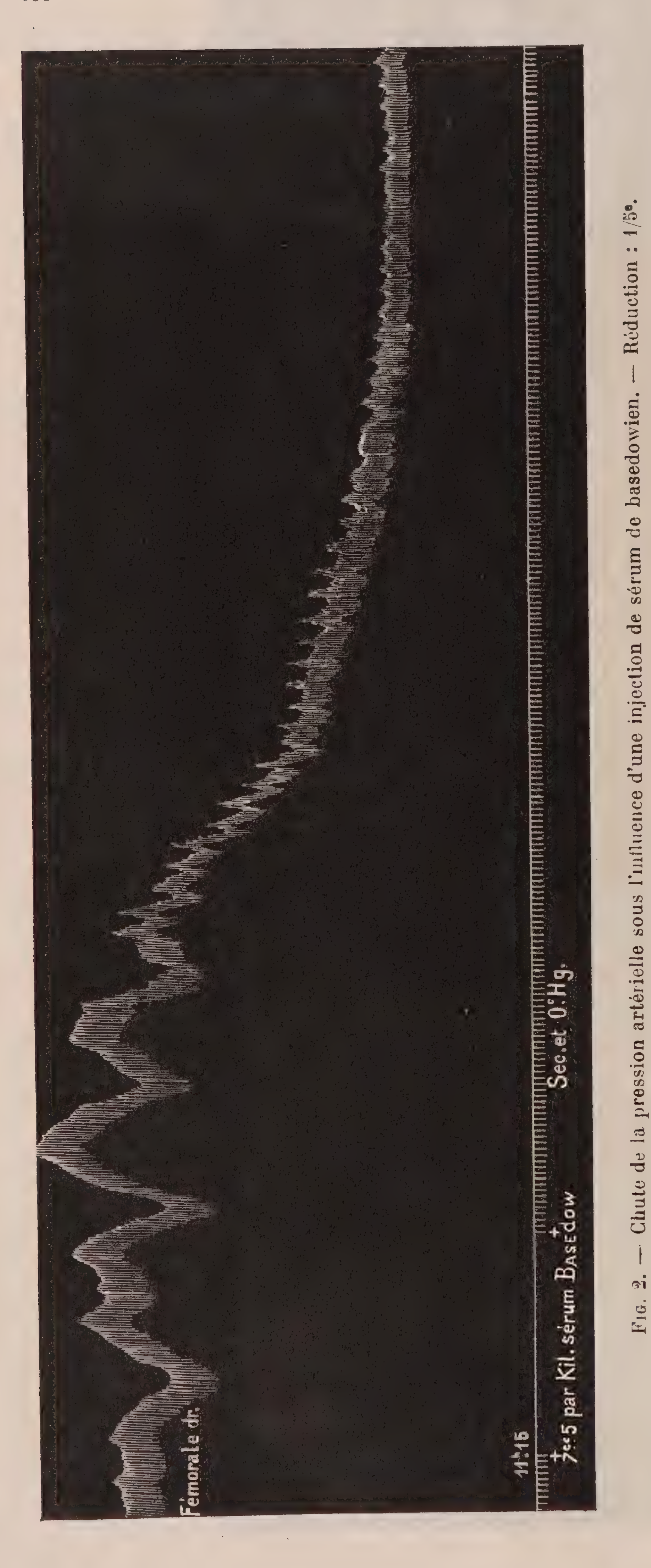


Fig. 2. — Chute de la pression artérielle sous l'influence d'une injection de sérum de basedowien. — Réduction : 1/5e.

2° Sérums peu actifs. — *Sérum n° 1*, d'une femme de 35 ans (hôpital Lariboisière, service du docteur Launois), dont le cou a commencé à grossir il y a 8 mois; actuellement goitre, tachycardie avec arythmie, exophtalmie; de plus, léger tremblement, surtout des membres supérieurs, bouffées de chaleur, sudation, grande émotivité.

Exp. I. — Chien de 6 ans, pesant 20 kilogr. Une injection de 3 c. c. par kilogramme ne produit qu'une élévation de la pression carotidienne de quelques millimètres, 4 à 9, très passagère.

Exp. II. — Chien de 2 ans, pesant 14kg,500. Une injection de 4cc,5 par kilogramme du même sérum détermine seulement une brève élévation de la pression carotidienne de 8 à 9 millimètres.

Exp. III. — Lapine de 3 045 gr., anesthésiée par l'uréthane. Une injection intraveineuse de 2 c. c. du même sérum par kilogramme fait tomber la pression, 2 minutes à 2 m. 30 après, de 84 millimètres à 77 millimètres. Une seconde injection de 4 c. c. par kilogramme a encore

fait baisser la pression et provoque en outre cette modification de la pulsation cardiaque que E. de Cyon a caractérisée sous le nom de « pulsations renforcées » *(Aktionspulse)*, et qui consiste en l'apparition de grandes pulsations sans qu'il y ait de variation concomitante de la pression artérielle [1]. Ces pulsations ne se sont d'ailleurs produites que pendant un court instant (voy. *fig. 5* et *6*).

Sur cet animal les nerfs pneumogastrique, sympathique cervical et dépresseur ont été excités à maintes reprises au cours de l'expérience, mais l'excitabilité de ces nerfs s'est trouvée altérée par l'uréthane (observation déjà faite par E. de Cyon [2]), de telle sorte qu'il n'a pas été possible de tirer parti de cette recherche.

Sérum n° 2, d'une femme de 36 ans (hôpital Lariboisière, service du docteur Launois), malade depuis 7 mois : augmentation de volume rapide du cou, exophtalmie, tachycardie peu marquée; dilatation pupillaire, signe de de Græfe; troubles vaso-moteurs, sudation; extrême émotivité.

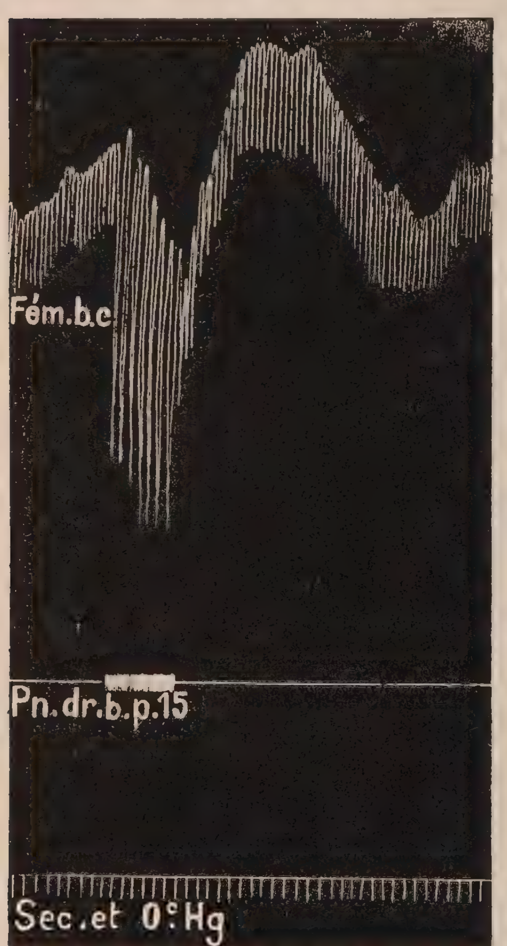


Fig. 3.

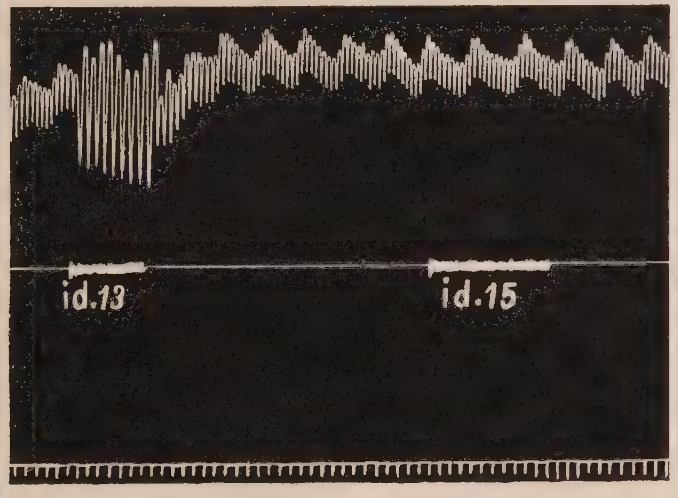


Fig. 4.

Fig. 3 et 4. — Diminution de l'excitabilité des vagues par le sérum de basedowien.
Fig. 3. — Excitabilité du bout périphérique du pneumogastrique droit (Pn. dr. b. p.) avant l'injection de sérum.
Fig. 4. — Même expérience, 16 minutes après l'injection de 7^{cc},5 de sérum par kilogramme. Diminution de l'excitabilité des modérateurs cardiaques.

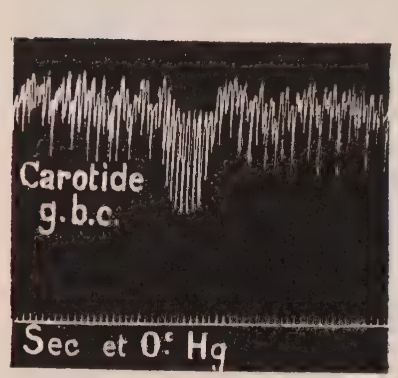
Expérience. — Chien de 3 à 4 ans, du poids de 12^{kg},150. Une injection de 5 c. c. de sérum par kilogramme ne détermine qu'une faible élévation de pression : celle-ci, de 160 millimètres de mercure (pression dans une artère fémorale), monte pendant 20 à 25 secondes à 170 millimètres; 9 minutes après l'injection, elle est tombée à 138 millimètres. Pas d'accélération du cœur et aucun changement de la contraction cardiaque. L'excitabilité du pneumogastrique n'a pas varié.

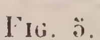
Une seconde injection, de 5 c. c. également par kilogr., est de même peu efficace.

[1] De Cyon a attribué ce phénomène à une excitation simultanée des nerfs modérateurs et accélérateurs du cœur.

[2] Voy. E. de Cyon, in *Gesammelte physiol. Arbeiten*, Berlin, Hirschwald, 1887, et Methodologische Aufklärungen zur Physiol. der Schilddrüse *(Archiv f. die ges. Physiol.*, t. CXXXVIII, p. 575-600, 1911).

Sérum n° 3, d'une malade âgée de 33 ans (Lariboisière, service du docteur




Fig. 5.

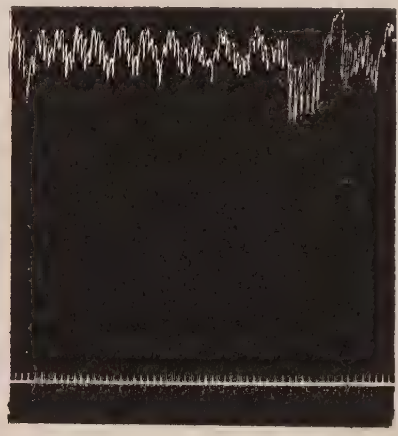

Fig. 6.

Fig. 5 et 6. — Exemples *d'Aktionspulse* (pulsations renforcées) chez le lapin après l'injection de 4 c. c. de sérum par kilogramme (*fig. 5*) et après une nouvelle injection (17 minutes après la première) de 2 c. c. par kilogramme (*fig. 6*).

Launois) et présentant depuis 3 ans de l'exophtalmie et un goitre; un an plus tard, des crises de palpitations du cœur ont commencé à se produire; tremblements, bouffées de chaleur, sudations, grande nervosité.

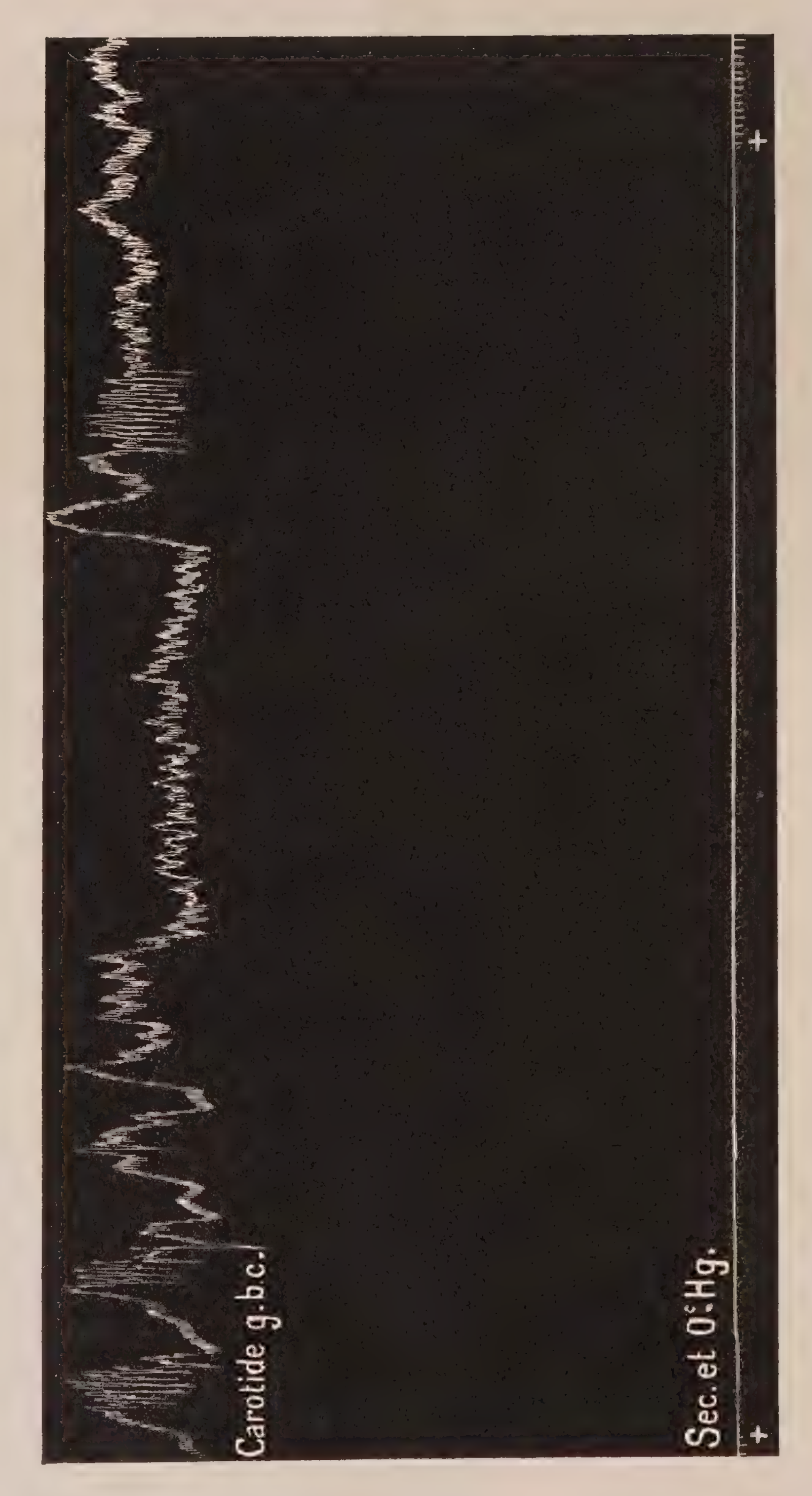


Fig. 7. — *Aktionspulse* (pulsations renforcées) chez le lapin à la fin d'une injection de sérum d'exophtalmique. L'injection de 4 c. c. par kilogramme a lieu de + en +.

Expérience. — Lapine de 3610 gr., morphinisée (0gr,02 par kilogramme dans le péritoine). La pression carotidienne étant de 120 millimètres de mercure, on fait une injection de 4 c. c. de sérum par kilogramme. Une minute après cette injection, la pression carotidienne est de 110 millimètres; après une minute encore, elle est tombée à 100. Pendant l'injection, durant 10 secondes, se sont produites des « pulsations renforcées » (voy. *fig. 7*).

Un quart d'heure après la première injection, on en fait une seconde de 5 c. c. par kilogramme. La pression, de 90 millimètres, tombe presque tout de suite à 74,

mais se relève bientôt à 90 (après 1 m. 45). L'excitabilité du vague est restée la même.

3° Sérum inactif. — Ce sérum provenait d'une femme de 48 ans (hôpital Tenon, service du docteur Carnot), malade depuis environ un an : thyroïde légèrement augmentée de volume, tachycardie, pas d'exophtalmie; troubles vaso-moteurs, parfois sueurs abondantes, tremblements, grande émotivité, insomnie.

Expérience. — Chien caniche, noir, vieux, de 14 kilogr. Pression fémorale de 82 millimètres. Injection de sérum, 7 c. c. par kilogramme. Au moment de l'injection, la pression est à 90; pendant l'injection, elle tombe à 72, mais pour se relever presque tout de suite à 90 (voy. *fig. 8*). Pas d'accélération du cœur ni de modifications de la contraction cardiaque. L'excitabilité du vague n'a subi aucun changement.

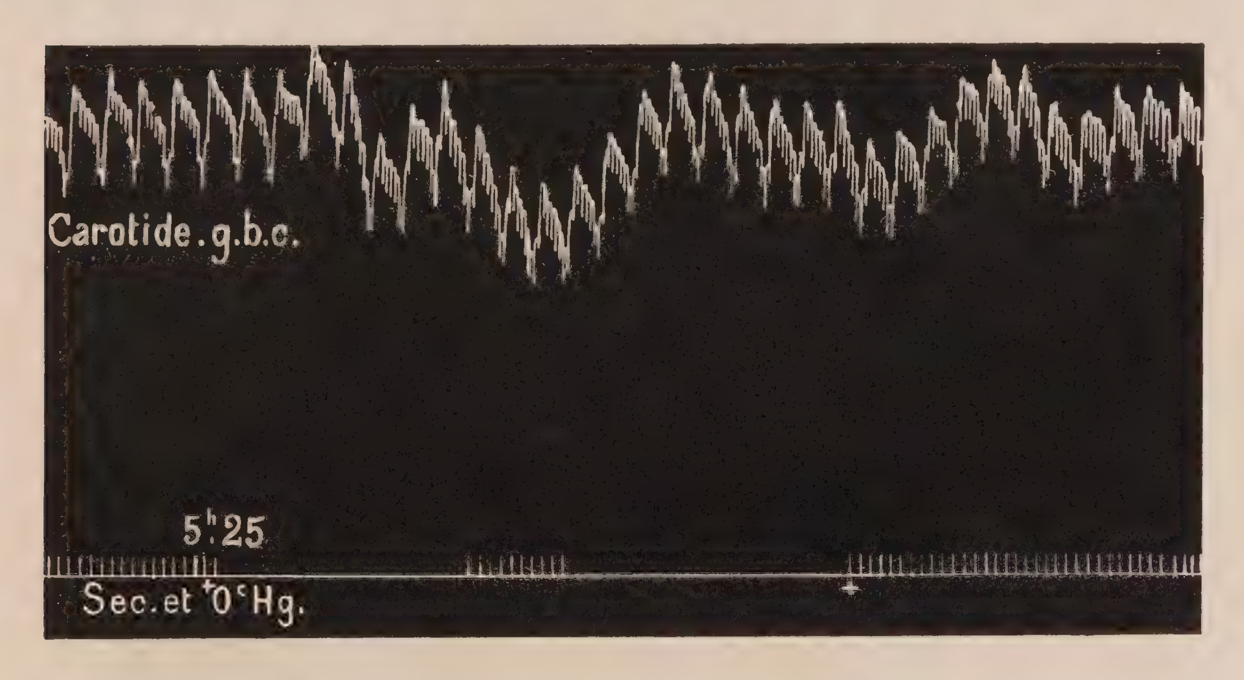


Fig. 8. — Type de sérum inactif. L'injection, 7 c. c. par kilogramme, a lieu de + en +.

IV

Telles sont nos expériences. Plusieurs questions se posent au sujet de leurs résultats.

Il faut tout de suite se demander si l'on peut apercevoir quelque rapport entre l'action de ces sérums et l'état des malades qui les ont fournis.

Les deux sérums actifs provenaient de deux malades présentant des accidents typiques, et en particulier de la tachycardie.

Des trois sérums peu actifs, le premier provenait d'une malade sérieusement atteinte, mais nous devons remarquer que nous n'avons eu à notre disposition, pour en éprouver l'action, que deux chiens de grande taille, auxquels il n'a par conséquent pas été possible d'en injecter une assez grande quantité; de fait, sur le lapin, ce sérum a été assez actif. Le deuxième sérum venait d'une malade ayant peu de tachycardie (90 à 100 pulsations par minute), mais nettement basedowienne par ailleurs. Enfin le troisième provenait d'une malade légèrement atteinte.

Quant au sérum inactif, il a été fourni par une malade à syndrome fruste, sans exophtalmie, mais, il est vrai, avec une tachycardie assez marquée (120 pulsations). L'animal qui a reçu ce sérum n'a pas présenté d'accélération du cœur.

Il est permis de faire ici et à ce propos une observation qui n'est pas sans portée générale, à savoir que le moment où l'on recueille le sérum peut fort bien ne pas être celui où il y a le plus de substance toxique dans le sang, que la teneur du sang en cette substance peut d'ailleurs être très variable. Et ainsi une relation, comme celle que nous cherchons à établir, entre la gravité d'un syndrome et la toxicité du sérum de malades présentant ce syndrome ne pourrait résulter que d'un nombre assez considérable d'expériences comparatives. Le présent travail aura donc besoin de vérifications ultérieures; il pose nettement la question, il ne la résout pas.

Quant aux effets mêmes du sérum de basedowien, ils sont faciles à résumer. On peut dire que ce sérum ne manifeste d'action cardio-vasculaire, sur le chien et le lapin, qu'à la dose de 5 c. c. au moins par kilogramme; quelquefois même, sur le chien, cette dose est inefficace. Quand la dose est suffisante, il se produit, d'une part, une accélération plus ou moins considérable des battements du cœur et, presque toujours, une diminution d'amplitude, qui peut être très marquée, de la contraction cardiaque[1]; et, d'autre part, une élévation de la pression artérielle pendant et tout de suite après l'injection. suivie rapidement d'une forte baisse, en même temps que diminue l'excitabilité des nerfs modérateurs du cœur. Dans le cas d'une injection subséquente, l'effet vaso-dilatateur est nettement moindre, l'effet accélérateur cardiaque se produit encore, ainsi que la diminution d'amplitude de la contraction.

Voyons maintenant si ces résultats sont favorables à l'explication du goitre exophtalmique par un état d'hyperthyroïdie? Quand on injecte à un animal une dose suffisante d'extrait thyroïdien, il n'y a en général pas d'effet cardiaque[2]; l'effet le plus constant est une chute rapide et de courte durée de la pression artérielle[3], mais sans élévation préalable de cette pression (voy. *fig*. 9). Or ce dernier fait a été constant dans nos expériences. De plus, dans celles-ci, l'abaissement de la pression a été moins brusque et plus durable que celui que provoque l'extrait thyroïdien. On pourrait, il est vrai, prétendre que des différences de ce genre ne sont que la conséquence de la diversité des doses. Il est évidemment impossible de comparer à une dose donnée d'extrait thyroïdien une quantité x de sérum sanguin. Voyons cependant ce que le raisonnement théorique nous apprendrait à ce sujet, en partant de données aussi comparables que possible. Considérons des abaissements de pression artérielle à peu près identiques, l'un se produisant sous l'influence d'une dose de sérum d'exophtalmique de 5 à 7 c. c. par

[1] Avec les sérums peu actifs et inactifs, ces deux phénomènes ne se sont jamais présentés dans nos expériences.

[2] L. Haskovec cependant (*Wiener med. Blätter*, 1895, n° 47, et *Arch. intern. de Pharmacodynamie*, t. VIII, p. 167-185, 1901) soutient que l'extrait thyroïdien accélère le cœur; mais tous les expérimentateurs ne sont pas d'accord sur ce point.

[3] On a trouvé quelquefois (voy. en particulier A. Patta, *Archivio di farmacol. sperimentale e scienze affini*, t. V, 1907) que l'abaissement de la pression est précédé d'une courte phase d'élévation. Pour ma part, je n'ai jamais constaté que le premier effet.

kilogramme d'animal, l'autre sous l'action d'une injection de $0^{gr},05$ à $0^{gr},10$ par kilogramme d'extrait sec de thyroïde normale. Il est admis en général

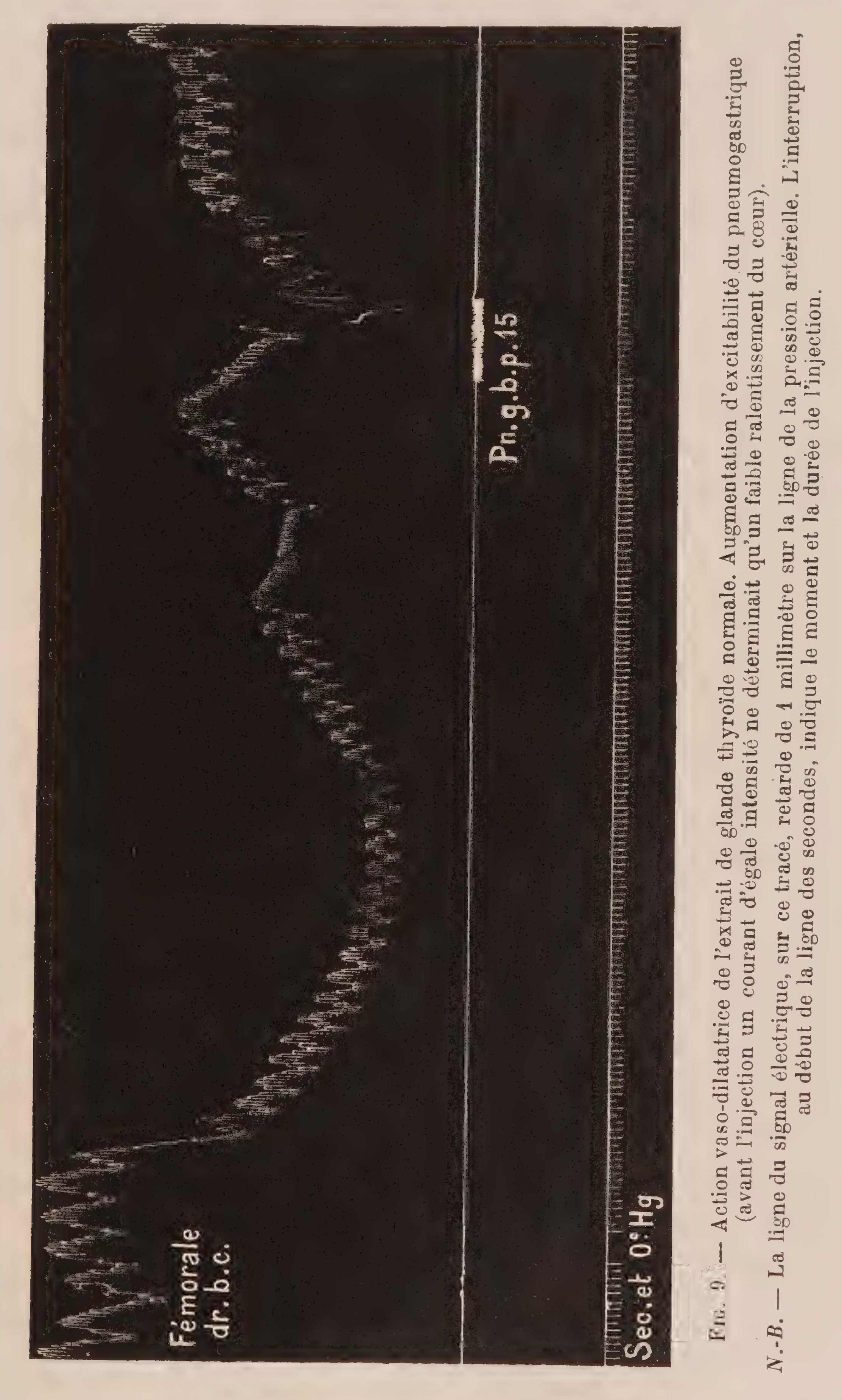


Fig. 9. — Action vaso-dilatatrice de l'extrait de glande thyroïde normale. Augmentation d'excitabilité du pneumogastrique (avant l'injection un courant d'égale intensité ne déterminait qu'un faible ralentissement du cœur).

N.-B. — La ligne du signal électrique, sur ce tracé, retarde de 1 millimètre sur la ligne de la pression artérielle. L'interruption, au début de la ligne des secondes, indique le moment et la durée de l'injection.

que ce dernier correspond à quatre ou cinq fois son poids de glande fraîche. Soit une femme de 60 kilogr. qui a fourni le sérum toxique. Cette femme a 4 lit. 1/2 de sang, soit 2 lit. 250 de sérum. A un animal on a injecté, pour obtenir l'effet cardio-vasculaire constaté, 50 à 75 c. c. de sérum environ.

Comme cet effet est comparable à celui que produit $0^{gr},50$ d'extrait sec de thyroïde normale, soit $2^{gr},50$ de glande fraîche, il faudrait admettre que dans la quantité de sérum actif, à effet physiologique correspondant, il y eût une quantité de sécrétion thyroïdienne correspondant à 50 à 75 gr. de thyroïde fraîche, c'est-à-dire au moins une fois et demie le poids total d'une glande normale !

Laissons de côté ces différences quantitatives. Les différences qualitatives ne sont-elles pas plus significatives ? Or nous constatons que presque toujours le sérum de nos malades provoque une accélération du cœur et une diminution d'amplitude de la contraction cardiaque. Il se peut que ces effets soient d'origine myocardique, car l'augmentation d'excitabilité des nerfs accélérateurs du cœur, que nous avons d'ailleurs rarement trouvée, n'est pas assez grande pour les expliquer. De plus, l'affaiblissement de la systole ne concorde pas avec l'hypothèse d'une forte excitation du système accélérateur cardiaque.

Enfin une troisième différence consiste dans la diminution d'excitabilité des nerfs modérateurs du cœur que nous avons souvent constatée. Jamais l'extrait thyroïdien ou l'iodothyrine ne produit cet effet. Bien plus, d'après les expériences de E. de Cyon, il y a, sous l'influence de ces substances, augmentation d'excitabilité du vague et rétablissement de son action modératrice quand celle-ci a été supprimée par une injection préalable d'atropine (fait vérifié par divers expérimentateurs).

On pourrait, il est vrai, soutenir que nos expériences ne laissent pas d'apporter un appui à la théorie thyroïdo-surrénale du goitre exophtalmique. En effet, pourrait-on dire, l'élévation de pression, immédiatement consécutive à l'injection de sérum d'exophtalmique, serait due à la présence d'un excès d'adrénaline dans le sang de ces malades, et la chute de pression ultérieure dépendrait de l'excès de substance thyroïdienne. Mais comment expliquer alors la diminution d'excitabilité du vague ? A la vérité, on constate, à une phase de l'action de l'adrénaline, le même phénomène. Mais pour que cet effet fût attribuable à la présence d'adrénaline dans le sérum de nos malades, il faudrait qu'il y eût dans ce sérum beaucoup plus d'adrénaline que de substance thyroïdienne. S'il en était ainsi, l'action de la première serait constamment prédominante et il ne se produirait pas des abaissements de pression comme ceux que nous avons vus. Comment aussi s'expliquer, s'il y a adrénalinémie, la diminution d'amplitude de la contraction cardiaque ?

Un autre fait, contraire à la théorie thyroïdo-surrénale, est que dans les deux expériences faites avec le sérum actif n° 2 nous n'avons observé aucune modification pupillaire attribuable à l'adrénaline.

Il nous semble donc actuellement aussi difficile d'admettre qu'il y ait, chez les exophtalmiques, adrénalinémie qu'hyperthyroïdie. Ne convient-il pas de conclure simplement qu'il existe dans le sang de ces malades des substances toxiques, résultant peut-être d'un état de dysthyroïdie ? Ces substances accélèrent le cœur, tendent à affaiblir la systole et diminuent la pression artérielle, en même temps qu'elles diminuent l'excitabilité des nerfs modérateurs cardiaques. On peut donc penser que l'accélération passagère, observée dans nos expériences, tient surtout à la diminution de l'activité du système modérateur. Quant à la chute de la pression artérielle, elle pourrait être due et à

une action vaso-dilatatrice de ces substances supposées et à la diminution de l'énergie systolique.

A la vérité, chez les exophtalmiques on ne trouve pas, sauf à la période d'asystolie, de baisse permanente de la pression artérielle. Cette contradiction entre les expériences que nous venons de relater et la clinique n'est sans doute qu'apparente. D'une part, en effet, l'action hypotensive du sérum de ces malades ne s'observe qu'après l'injection d'assez fortes doses ; d'autre part, les animaux réagissent beaucoup moins aux injections subséquentes ; il paraît donc se produire une accoutumance rapide, du moins pour l'action sur la pression artérielle, l'action cardiaque étant au contraire, en général, persistante.

V. — Conclusions

D'après nos expériences sur l'action cardio-vasculaire du sérum sanguin des basedowiens il ne semble pas que le syndrome de Graves-Basedow puisse être attribué à ce que l'on appelle l' « hyperthyroïdie », ni à de l'hyperthyroïdie avec adrénalinémie. Il résulterait plutôt d'une dysthyroïdie.

XVI

RECHERCHES SUR LA PATHOGÉNIE DU GOITRE EXOPHTALMIQUE

II. — Action cardio-vasculaire des extraits de glande thyroïde (goitre exophtalmique et goitre ordinaire)

Par

E. GLEY

L'étude de l'action des extraits thyroïdiens préparés avec des glandes de basedowiens peut offrir un réel intérêt au point de vue de la pathogénie du goitre exophtalmique.

Deux séries de recherches s'offrent tout de suite à l'esprit : il faudrait chercher si, par des injections répétées de doses variées de ces extraits à des animaux de diverses espèces, on parviendrait ou non à reproduire complètement ou incomplètement le syndrome caractéristique de la maladie de Graves-Basedow ; et il faudrait chercher si l'injection d'une assez grande quantité d'extrait provoque les mêmes effets cardio-vasculaires que ceux d'un extrait de glande normale ou des effets beaucoup plus marqués (comme cela devrait être, d'après la théorie de l'hyperthyroïdisme).

La première série d'expériences fournirait assurément des résultats d'une plus grande portée que la seconde ; mais elle ne peut être tentée qu'à la condition d'avoir à sa disposition un matériel important de tumeurs, de façon à faire à un nombre suffisant d'animaux des injections d'extrait plus ou moins souvent renouvelées à des intervalles déterminés. Comme je ne disposais que de quelques tumeurs, je n'ai même pas songé à entreprendre cette recherche.

Mais il convient de signaler ici l'essai récent de H. Klose[1] (de Franckfurt a. M.) qui a injecté à des chiens de petites quantités de suc frais de thyroïde basedowienne, obtenu par forte compression *(Pressaft)* de l'organe ; les animaux ont présenté, outre la lymphocytose, — typique du goitre exophtalmique, d'après Kocher, — de la fièvre, des irrégularités du pouls, une légère diminution de la pression artérielle, des tremblements, rarement de l'exophtalmie et enfin de l'albuminurie et de la glycosurie. Les injections d'extrait de goitre ordinaire n'ont nullement donné lieu à ce complexus de symptômes. L'auteur estime qu'il a ainsi reproduit la maladie de Basedow et comme,

[1] H. Klose. Exper. Unters. über die Basedow'sche Krankheit. *40 Versammlung d. deut. Gesellsch. für Chirurgie,* Berlin, 19-22 avril 1911, in *Berl. klin. Woch.,* 24 avril 1911, p. 782.

d'autre part, il a déterminé les mêmes phénomènes au moyen d'injections d'iodure de potassium à la dose de $0^{gr},03$ par kilogramme d'animal, il conclut que la maladie et « l'hypothétique hyperthyroïdisme » sont qualitativement différents et que, au contraire, la maladie et l'intoxication par l'iode sont vraisemblablement identiques. D'après lui, la glande thyroïde a perdu, dans la maladie de Graves-Basedow, cette propriété qu'elle possède d'emmagasiner l'iode sous forme organique. Il y a là une altération fonctionnelle, véritable « dysthyroïdie », telle que l'iode inorganique passe dans le sang et intoxique l'animal. — Laissons de côté ce dernier point, quel que soit son intérêt, et tenons-nous aux faits signalés. N'hésitera-t-on pas à reconnaître dans le syndrome décrit par Klose le syndrome caractéristique de Basedow? De ce dernier il manque d'abord le goitre; la tachycardie manque aussi; et Klose lui-même reconnaît avoir rarement trouvé de l'exophtalmie; quant aux irrégularités du pouls et aux tremblements qu'il relève, ce ne sont point des signes fondamentaux; la diminution de la pression artérielle est sans intérêt, puisqu'il est bien connu que les basedowiens ont en général une pression normale; et enfin ni l'albuminurie, ni la glycosurie ne sont constantes, il s'en faut de beaucoup, dans la maladie. Reste la lymphocytose; mais l'opinion de Kocher a déjà été de plusieurs côtés contestée et récemment encore mon élève, M. Cléret[1], sur dix malades, n'a pas trouvé de modifications appréciables de l'équilibre leucocytaire.

Quoi qu'il en soit, les expériences de Klose mériteraient d'être reprises.

Avec le matériel dont je disposais, je n'ai pu réaliser que la seconde série d'expériences mentionnée plus haut. Encore ce matériel fut-il trop restreint. Je sais bien qu'en France les chirurgiens opèrent beaucoup moins d'exophtalmiques qu'en Allemagne ou en Suisse, par exemple. Pendant plusieurs années j'ai vainement cherché à me procurer des pièces. C'est seulement depuis l'année dernière que, grâce à l'obligeance du professeur Poncet (de Lyon) et de ses élèves, du docteur Alamartine en particulier, j'en ai eu quelques-unes à ma disposition[2].

Les résultats que j'ai obtenus avec les extraits de ces tumeurs viennent s'ajouter à ceux que, il y a deux ans, S. Schœnborn a fait connaître[3] et qui ne paraissent pas avoir suffisamment attiré l'attention des pathologistes. Les expériences de Schœnborn ont été faites dans le laboratoire du professeur Gottlieb, à Heidelberg. L'auteur, plus heureux que moi, a reçu de la clinique chirurgicale de l'Université de Würzburg et surtout du professeur Hofmeister de Stuttgart, un assez grand nombre de tumeurs, 7 goitres exophtalmiques et 16 goitres ordinaires, soit 23 tumeurs.

[1] Voy. M. Cléret : Etude sur la pathogénie du goitre exophtalmique. *Thèse de doctorat en médecine*, Paris, 1911.

[2] Ai-je besoin de dire que ces pièces ne m'ont jamais été expédiées de Lyon que par les voies les plus rapides, en hiver, ou au commencement du printemps, et avec toutes les précautions nécessaires d'asepsie? Il est vraisemblable que les phénomènes d'autolyse n'avaient guère le temps de se produire. D'ailleurs les résultats obtenus avec une pièce d'origine parisienne (n° 4) et qui m'avait été apportée au laboratoire tout de suite après l'opération ont été identiques à ceux fournis par les goitres de Lyon.

[3] S. Schœnborn : Zur Wirkung der Thyreoideastoffe. *Archiv f. exper. Pathol. und Pharmak.*, LX, p. 390-394; 1909. — A noter ici que Schœnborn n'a jamais pu produire par hyperthyroïdisation des symptômes de goitre exophtalmique. Les animaux en expérience (chats et lapins) maigrissaient seulement et dépérissaient ou ne présentaient aucun trouble morbide.

L'extrait salé-glycériné de ces tumeurs, injecté dans les veines, chez des chats (21 expériences) et exceptionnellement (2 expériences) chez des lapins, donna lieu aux phénomènes suivants : l'action la plus constante a été la chute de la pression artérielle; celle-ci cependant ne fut qu'indiquée dans 4 cas, 13 animaux présentèrent des accidents graves, chez 6 on observa les *Aktionspulse* de E. de Cyon ou pulsations renforcées [1] ; on ne constata *point de différence entre l'action des extraits de goitre basedowien et celle des extraits de goitre ordinaire.* Cette chute de pression est plus ou moins importante (exception faite des 4 cas négatifs) et dure plusieurs minutes ; quelques secondes après, se produit un ralentissement du pouls ; la réaction vasculaire terminée, il peut survenir des *Aktionspulse* (dans 6 cas, celles-ci furent constatées) ; la pression revient lentement à la normale, tandis que le pouls parfois reste ralenti, parfois s'accélère. Une nouvelle injection donne lieu aux mêmes effets, mais affaiblis. Sur deux animaux Schœnborn observa des secousses généralisées (une fois avec un extrait de goitre simple, une fois avec un extrait de goitre exophtalmique). Sur dix animaux la pupille n'a pas été observée ; sur les autres on ne saisit aucune modification significative.

La conclusion de Schœnborn est formelle, et c'est qu'il n'y a point de différence essentielle entre l'action cardio-vasculaire des extraits de goitre basedowien et celle des extraits de goitre simple ; les premiers ont seulement une action plus forte. Schœnborn ajoute que dans les résultats qu'il a obtenus il n'y a aucune preuve de l'existence d'un état d'hyperthyroïdie dans la maladie de Basedow.

On verra que c'est à des conclusions du même genre que conduisent mes expériences.

I

Ces expériences ont été faites au moyen d'extraits provenant de diverses tumeurs thyroïdiennes, dont voici l'indication sommaire :

N° 1, provenant d'un homme de 30 ans, tuberculeux, porteur d'un goitre basedowifié extrêmement vasculaire (service du professeur Poncet) ; en juillet 1910, à la suite de la ligature de trois artères thyroïdiennes, amélioration très nette du basedowisme ; au commencement de janvier 1911, thyroïdectomie bilatérale, qui ne respecte que l'isthme de la glande ;

N° 2, provenant d'une femme de 50 ans environ, présentant depuis 4 ou 5 ans des symptômes de basedowisme (service du professeur Poncet) et très nerveuse ; énucléation intraglandulaire et extirpation du goitre ; au bout de huit jours, grande amélioration ;

N° 3, provenant d'une jeune femme de 29 ans (service du professeur Poncet) ; le goitre qu'elle portait depuis une dizaine d'années, goitre banal, a été enlevé parce qu'il occasionnait de la dyspnée et gênait le sujet dans son travail ; à aucun moment, aucun signe d'hyper ou d'hypothyroïdie ;

N° 4, provenant d'une femme de 36 ans (service du docteur Launois, à l'hôpital Lariboisière), basedowienne (goitre, exophtalmie, très peu de tachy-

[1] Cf. sur ce point le mémoire précédent, p. 935.

cardie, tremblements, troubles vaso-moteurs, sudation, grande émotivité)[1]; thyroïdectomie partielle (pratiquée dans le service du docteur Chaput à Lariboisière), à la suite de laquelle les troubles vaso-moteurs et sudoraux et les troubles psychiques seuls s'amendèrent; l'exophtalmie persista ainsi que le signe de A. de Græfe;

N° 5, provenant d'un homme de 37 ans (service du professeur Poncet, de Lyon), porteur depuis plus de 15 ans d'un goitre banal; extirpation de ce goitre pratiquée en raison du développement rapide (de nature peut-être maligne) de la masse latérale; aucun signe d'hyper ou d'hypothyroïdie à aucun moment;

N° 6, provenant d'une jeune fille (service du professeur Poncet) qui présentait depuis 4 mois des symptômes très nets de basedowisme : outre la tuméfaction thyroïdienne, tachycardie, légère exophtalmie, tremblements;

N° 7, provenant d'une jeune fille de 24 ans (service du docteur Bérard, à Lyon), atteinte depuis 6 ou 7 ans de Basedow type avec les signes que beaucoup de médecins décrivent actuellement comme de l'hyperthyroïdisme.

Sur ces sept tumeurs, il y en avait donc cinq que l'on peut considérer comme provenant de malades ayant présenté des symptômes très nets de basedowisme et deux qui étaient des goitres ordinaires. Il sera justement intéressant de comparer les effets produits par l'injection de l'extrait de ces goitres avec ceux de l'extrait de goitre exophtalmique.

Les extraits servant aux injections ont été préparés de la façon suivante : le tissu du goitre, après avoir été coupé en fins morceaux, était broyé avec du sable, puis additionné d'une égale ou d'une double quantité d'eau salée à 9 °/₀₀; on laissait macérer quelques heures, puis on centrifugeait et filtrait sur coton de verre. C'est ce filtrat que l'on injectait. Toutes ces opérations étaient pratiquées aseptiquement.

On a employé le chien comme animal d'expérience; dans un cas on s'est servi en outre du lapin. Ces chiens, à jeun depuis 24 heures au moins, étaient toujours chloralosés ($0^{gr},10$ de chloralose par kilogramme d'animal). Les extraits étaient injectés dans une veine.

1° Action des extraits de goitre exophtalmique

Exp. I *(avec tumeur n° 1)*. — Chien bull bâtardé, de 4 à 5 ans, pesant $10^{kg},200$. Injection de 10 c. c. d'extrait, représentant $0^{gr},50$ de tissu frais par kilogramme d'animal. La pression artérielle s'abaisse très vite (de 220 millimètres de mercure elle tombe à 70) (voy. *fig. 1*); pendant cette chute, il survient d'abord une accélération des mouvements respiratoires, puis un arrêt de la respiration qui dure 36 secondes (arrêt consistant peut-être en une apnée consécutive à l'accélération antérieure), on le remarquera sur le tracé de la pression artérielle de la figure 1. A partir du moment où la pression est tombée, les contractions cardiaques diminuent d'amplitude.

Huit minutes après, la pression artérielle est redevenue à peu près normale.

Vingt-deux minutes plus tard, une seconde injection (même dose) est restée à peu près sans effet. Le cœur est faible.

Exp. II *(avec tumeur n° 2)*. — Grand chien d'arrêt bâtardé, de 5 à 6 ans, pesant

[1] L'observation de cette malade est rapportée en détail dans la thèse, déjà citée, de mon élève Cléret.

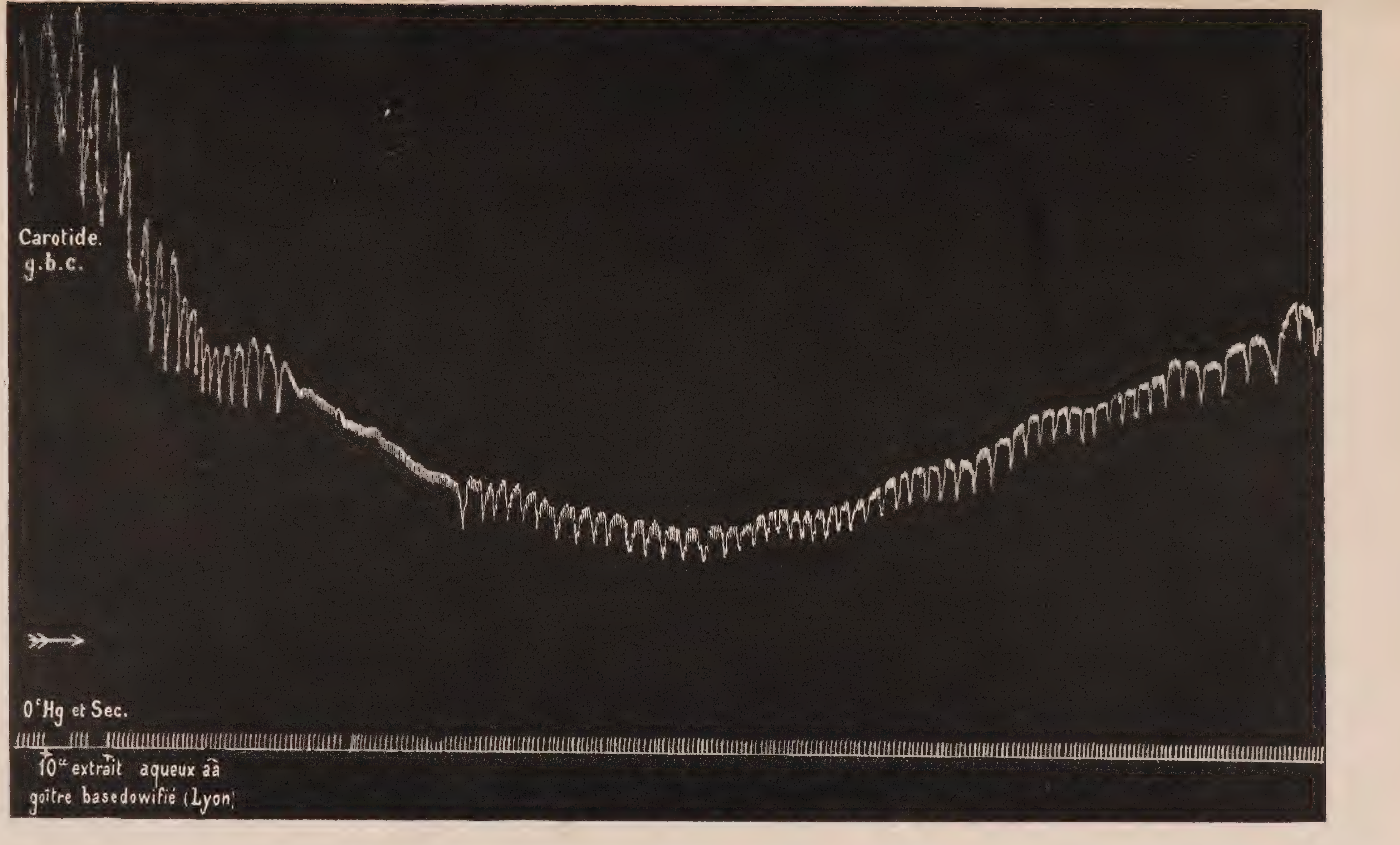


FIG. 1. — Chute de pression artérielle et diminution d'amplitude des contractions cardiaques produites sur le chien par l'injection d'un extrait de goitre exophtalmique (0gr,50 de tissu frais par kilogramme).

Pression dans le bout central de la carotide gauche, sur un chien bull bâtardé de 4 à 5 ans et du poids de 10kg,200. De + en + injection de l'extrait obtenu avec la tumeur n° 1 (goitre basedowifié, symptômes de basedowisme).

22kg,400. Injection de 67 c. c. d'extrait, représentant 22 gr. de tissu frais, soit presque 1 gramme par kilogramme : forte chute de la pression artérielle, avec diminution d'amplitude des contractions cardiaques (voy. *fig. 2*); même accélération respiratoire que dans l'expérience précédente, puis ralentissement consécutif de la respiration. Onze minutes après, la pression n'est pas encore revenue à son

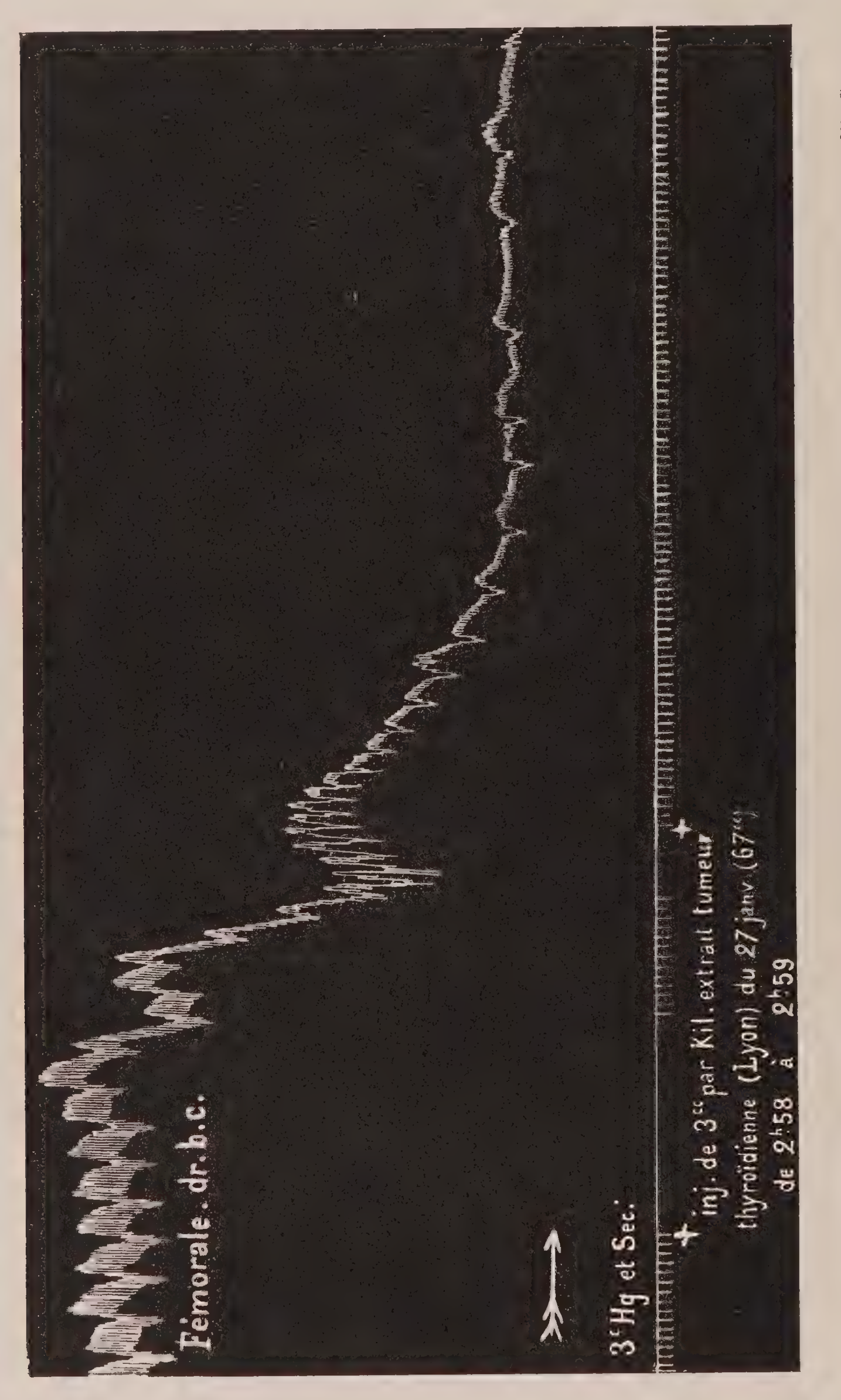


Fig. 2. — Diminution d'amplitude des contractions cardiaques et chute de la pression artérielle sous l'influence d'une injection d'extrait de goitre exophtalmique (1 gr. de tissu frais par kilogramme).
Pression dans le bout central de l'artère fémorale droite, sur un chien de chasse bâtardé de 5 à 6 ans et pesant 22kg,400. De + en + injection de l'extrait de la tumeur n° 2 (goitre exophtalmique).
Sur ce tracé, au lieu de 3c Hg, il faut lire : 6c.

niveau primitif, elle n'est que de 14 centimètres, au lieu de 18. L'excitabilité des nerfs modérateurs du cœur paraît diminuée (voy. *fig. 3*), mais un quart d'heure après l'injection elle redevient presque normale, comme on le voit en C, *fig. 3*.

Exp. III *(avec tumeur n° 4)*. — Chienne barbet, de 2 ans, pesant 12kg,300. Injection de 12 c. c. d'extrait, représentant 0gr,50 de tissu thyroïdien par kilogramme. Les mêmes phénomènes que dans les expériences précédentes se produisent, c'est-à-dire la chute de la pression et la diminution d'amplitude des contractions car-

diaques (voy. *fig. 4*). On constatera sur ce même tracé l'accélération des mouvements respiratoires au moment où la pression tombe et l'arrêt consécutif à cette accélération (apnée?). L'excitabilité du pneumogastrique n'a pas varié. — 16 à 20 minutes après l'injection, la pression est revenue progressivement à son niveau primitif.

Vingt minutes après la première injection, on en fait une deuxième, de 0gr,25 par kilogramme seulement; puis, 3 minutes plus tard, une troisième; toutes deux sont sans effet.

Exp. IV *(avec tumeur n° 6)*. — Chien bâtardé, de 5-6 ans, pesant 12kg,300. Injection de 0gr,25 de tissu du goitre par kilogramme. La chute de la pression artérielle est moindre et survient plus lentement (voy. *fig. 5*) que dans les expériences précédentes, sans doute parce que la dose injectée a

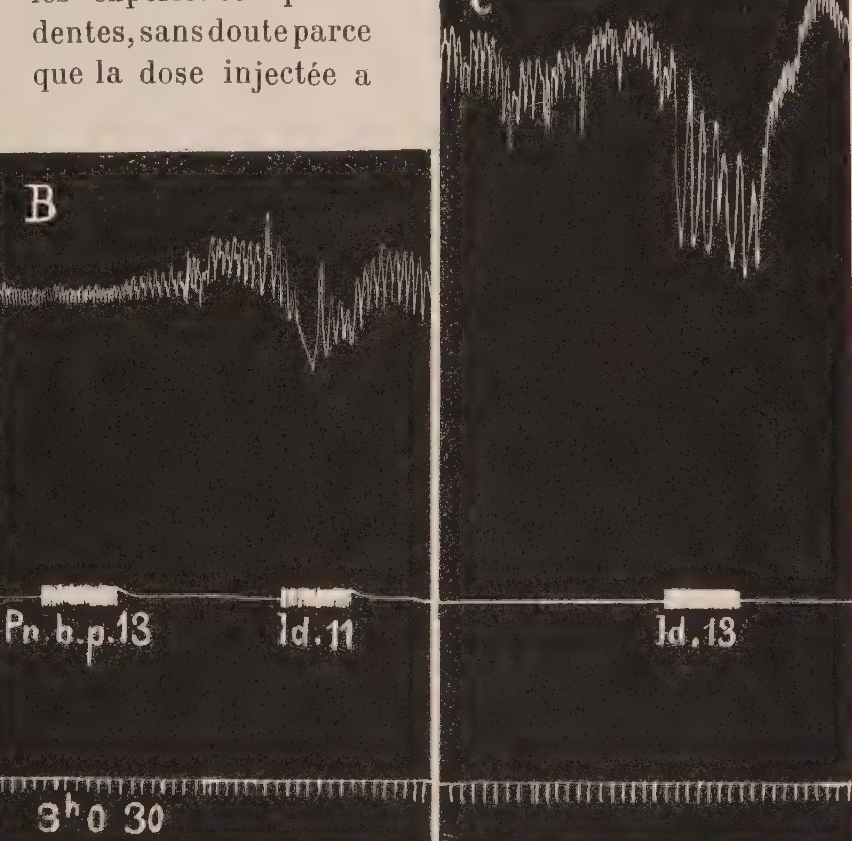


Fig. 3. — Diminution d'excitabilité du pneumogastrique sous l'influence d'une injection d'extrait de goitre exophtalmique (1 gr. de tissu frais par kilogramme). (Même chien et même expérience que pour la figure 2).

En A, effet de l'excitation du bout périphérique du pneumogastrique gauche. En B, lors de la chute de pression causée par l'injection, et 3 minutes après le commencement de celle-ci, il a fallu un courant plus intense pour amener le ralentissement du cœur. En C, 12 minutes après l'injection, l'excitabilité du nerf est redevenue à peu près la même qu'avant l'injection.

été moindre (moitié moins); est-ce pour la même raison que la diminution d'amplitude des contractions cardiaques ne s'est pour ainsi dire pas produite? L'abaissement de la pression a duré à peu près aussi longtemps que d'habitude. L'excitabilité des filets modérateurs cardiaques du pneumogastrique a été manifestement diminuée (voy. *fig. 5* et *fig. 6*).

2° Action des extraits de goitre ordinaire

Exp. V *(avec tumeur n° 3)*. — Chien bull bâtardé de 5 à 6 ans, du poids de 14kg,450. Injection de 0gr,10 d'extrait de ce goitre par kilogramme. Ni le cœur, ni la pression artérielle ne sont modifiés ; mais on peut constater une diminution nette de l'excitabilité du pneumogastrique (voy. *fig. 7*).

Quatorze minutes après la première injection, on en fait une seconde, de 0gr,50

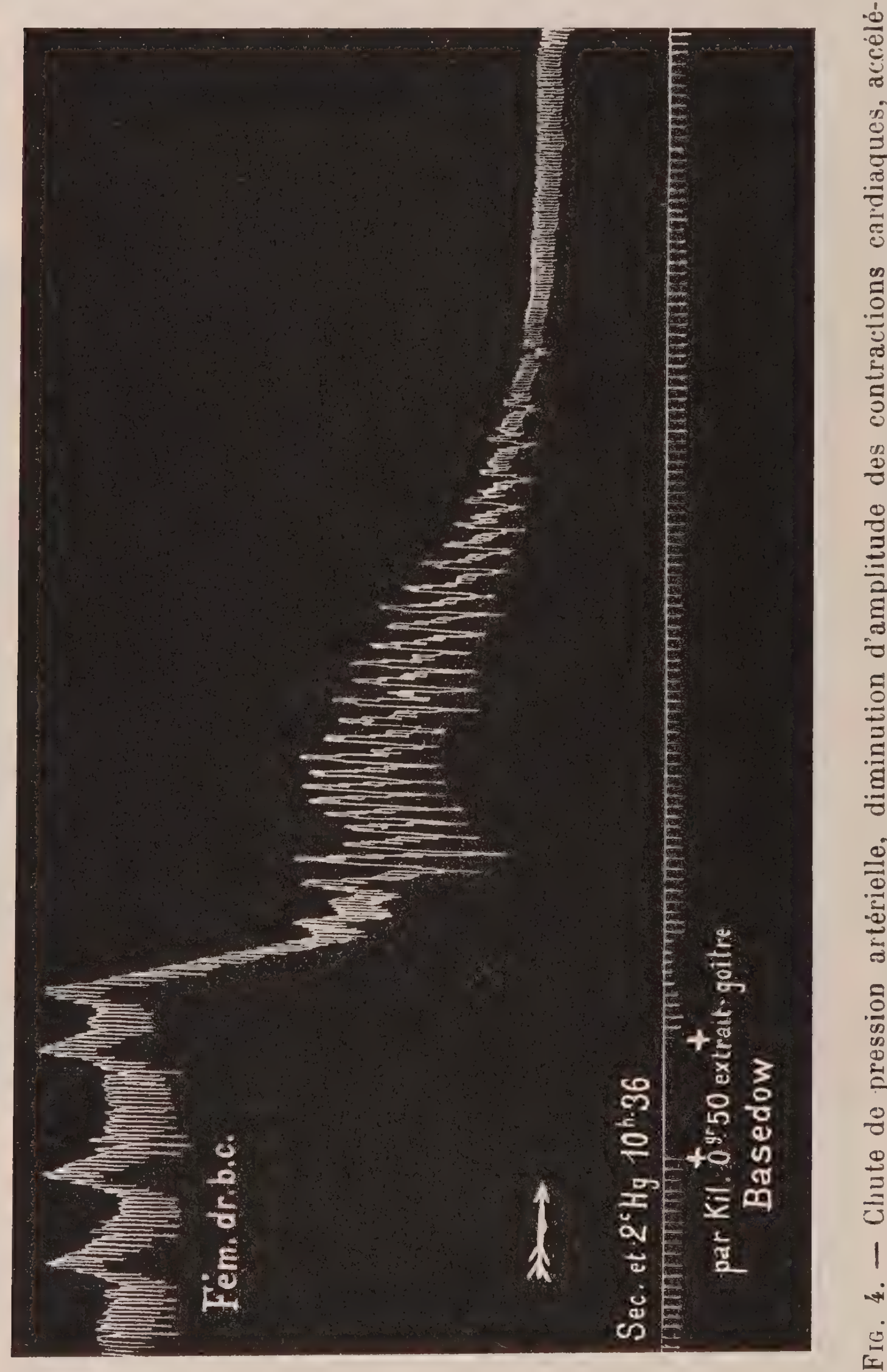


Fig. 4. — Chute de pression artérielle, diminution d'amplitude des contractions cardiaques, accélération des mouvements respiratoires, puis arrêt de la respiration à la suite d'une injection d'extrait de goitre exophtalmique (0gr,50 par kilogramme).
Pression dans le bout central de l'artère fémorale droite, sur une chienne barbet de 2 ans, pesant 12kg,300. De + en +, à 10 h. 36, injection de l'extrait de la tumeur n° 4.
Sur ce tracé, au lieu de 2c Hg, il faut lire : 4c. (Même observation pour les tracés 5, 6, 8 et 10.)

par kilogramme. La pression artérielle s'abaisse immédiatement et considérablement et les contractions cardiaques diminuent d'amplitude (voy. *fig. 8*). L'excitabilité du pneumogastrique ne change pas. La pression, 20 minutes après l'injection, est revenue à son niveau primitif.

Exp. V *bis (avec même tumeur n° 3)*. — Lapin ♀, du poids de 2kg,460, morphinée (0gr,02 par kilogramme et en outre 0gr,40 de chloral en injection intrapéritonéale) Préparation du pneumogastrique droit et du dépresseur pour excitations. Le manomètre inscripteur de la pression artérielle est en rapport avec le bout central de la

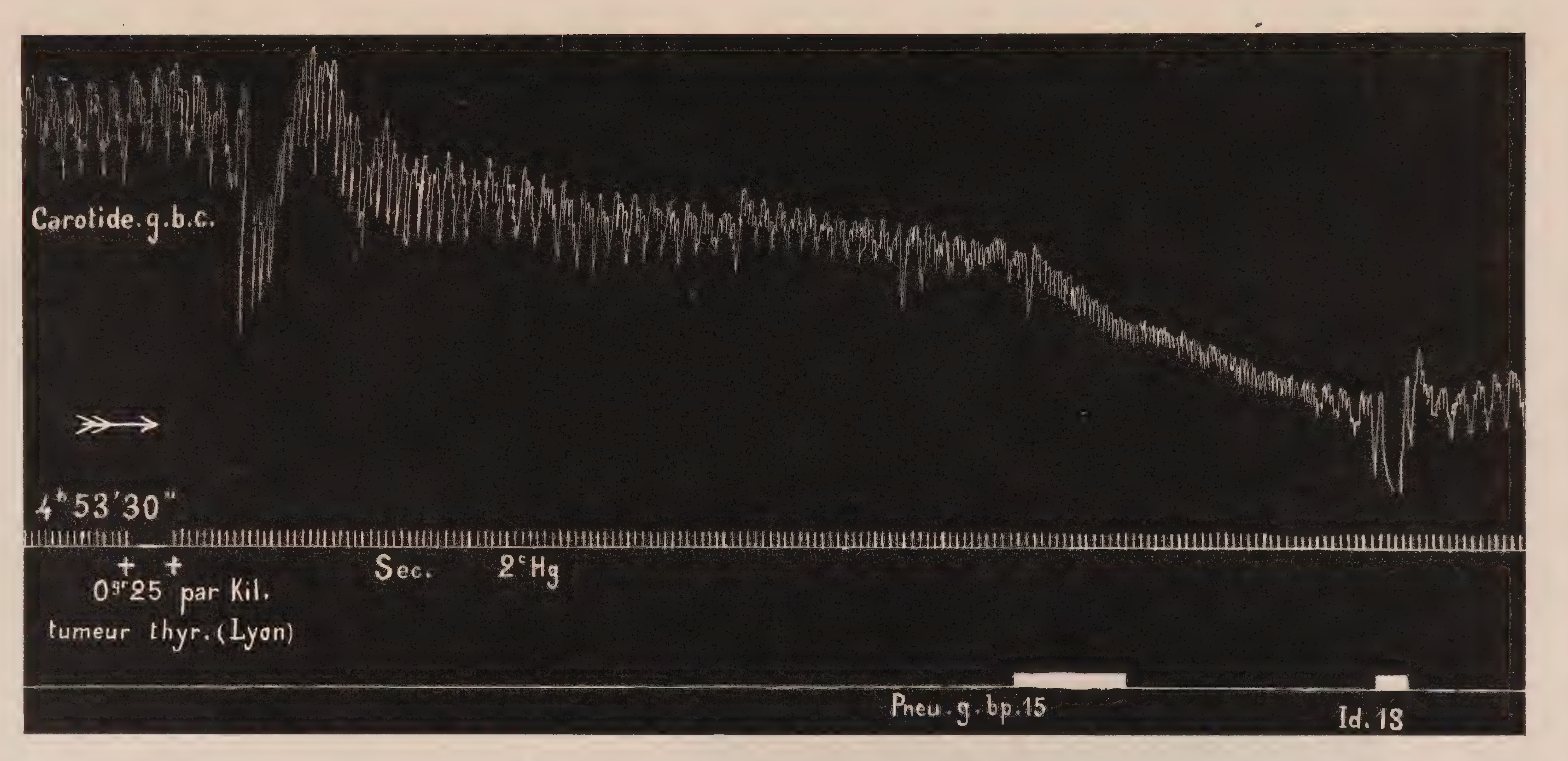


Fig. 5. — Chute de la pression artérielle à la suite de l'injection d'extrait de goitre exophtalmique sur le chien.

Pression dans le bout central de l'artère carotide gauche sur un chien des rues, de 5 à 6 ans, du poids de 12kg,300. De + en +, à 4 h. 53′ 30″, injection de 0gr,25 de tissu thyroïdien par kilogramme.

Une excitation du pneumogastrique gauche (Pn. g. b. p.), à 15 (distance séparant la bobine induite de la bobine inductrice), reste inefficace, alors qu'avant l'injection (voy. *fig. 6*) le nerf réagissait parfaitement à cette même excitation ; pour obtenir l'arrêt du cœur, il faut augmenter l'intensité du courant (excitation suivante, à 13).

carotide gauche. A 3 h. 42, on fait une première injection intraveineuse de 0gr,40 par kilogramme d'extrait du goitre n° 3 ; à 3 h. 50, une deuxième injection de 0gr,80 et enfin, à 4 h. 10, une troisième de 1gr,20 par kilogramme. La pression artérielle ne subit aucune modification. Peut-être se produit-il une légère diminution d'excitabilité des filets modérateurs cardiaques du pneumogastrique.



Fig. 6. — Effet cardiaque normal de l'excitation du bout périphérique du pneumogastrique gauche (15 Pn. g. b. p.) avant l'injection d'extrait de goitre exophtalmique, sur le même chien qui, après l'injection, a donné le tracé n° 5.

Exp. VI *(avec tumeur n° 5)*. — Vieux chien roquet, de 7kg,600. On pratique sur cet animal deux injections successives d'extrait de thyroïde normale de chien, puis une injection de 0gr,50 par kilogramme du tissu goitreux n° 5 : la pression artérielle s'abaisse immédiatement, de 16 centimètres de mercure elle tombe à 4cm,4 (voy. *fig. 9*) [1], elle se relève ensuite brusquement, mais pour rester encore longtemps à un niveau très inférieur à son niveau normal. En effet, 25 minutes après cette injection, elle n'est que de 8 centimètres ; à ce moment, on injecte à l'animal 0mgr,1 d'adrénaline ; la réaction habituelle de l'adrénaline, augmentation de la pression artérielle et renforcement des contractions cardiaques, se produit parfaitement ; mais cette réaction terminée, la pression s'abaisse de nouveau au-dessous de la normale et les contractions cardiaques ne reprennent pas toute leur amplitude.

A ce moment on fait une nouvelle injection de 0gr,50 du tissu goitreux par kilogramme ; il se produit une élévation passagère de la pression artérielle, mais non plus la baisse caractéristique ni la diminution de l'énergie systolique (voy. *fig. 10*).

Exp. VII (*avec glande n° 7*). — Chien roquet de 3 ans, du poids de 8kgr,850. Injection intraveineuse de 0gr,50 de glande par kilogramme. La pression artérielle, dans une artère fémorale, s'abaisse tout de suite et considérablement ; de 16 c. elle tombe à 5. Le cœur se ralentit beaucoup (18 battements en 20 secondes au lieu de 32), puis, trois minutes après la fin de l'injection, devient si faible que les oscillations de la pression cessent de s'inscrire ; d'ailleurs la respiration est lente et difficile. Grâce à des manœuvres de respiration artificielle, elle se rétablit et peu à peu les contractions cardiaques redeviennent plus fortes. La pression artérielle reste basse longtemps et le cœur ralenti ; la pression ne commence à se relever que 20 à 23 minutes après l'injection.

II. — Conclusions

Les injections intraveineuses d'extrait de goitre exophtalmique donnent lieu à une diminution considérable et d'assez longue durée de la pression artérielle ;

[1] On remarquera sur ce tracé que les oscillations de la pression ont brusquement cessé de s'inscrire, sans aucun doute parce que les contractions cardiaques, comme on s'en est assuré et par l'auscultation et par la palpation de plusieurs artères, étaient devenues trop faibles ; le cœur a été pendant quelques instants tout à fait misérable. En tout cas, on a constaté directement qu'il n'y avait pas de caillot dans l'artère.

Elles amènent en même temps un affaiblissement des contractions cardiaques ; et celui-ci peut même être tel qu'il est permis de le considérer comme étant, au moins en partie, la cause de la chute de la pression artérielle ; du moins conviendrait-il d'instituer des expériences directes en vue de déterminer cette relation ;

On peut observer en même temps une diminution d'excitabilité des filets

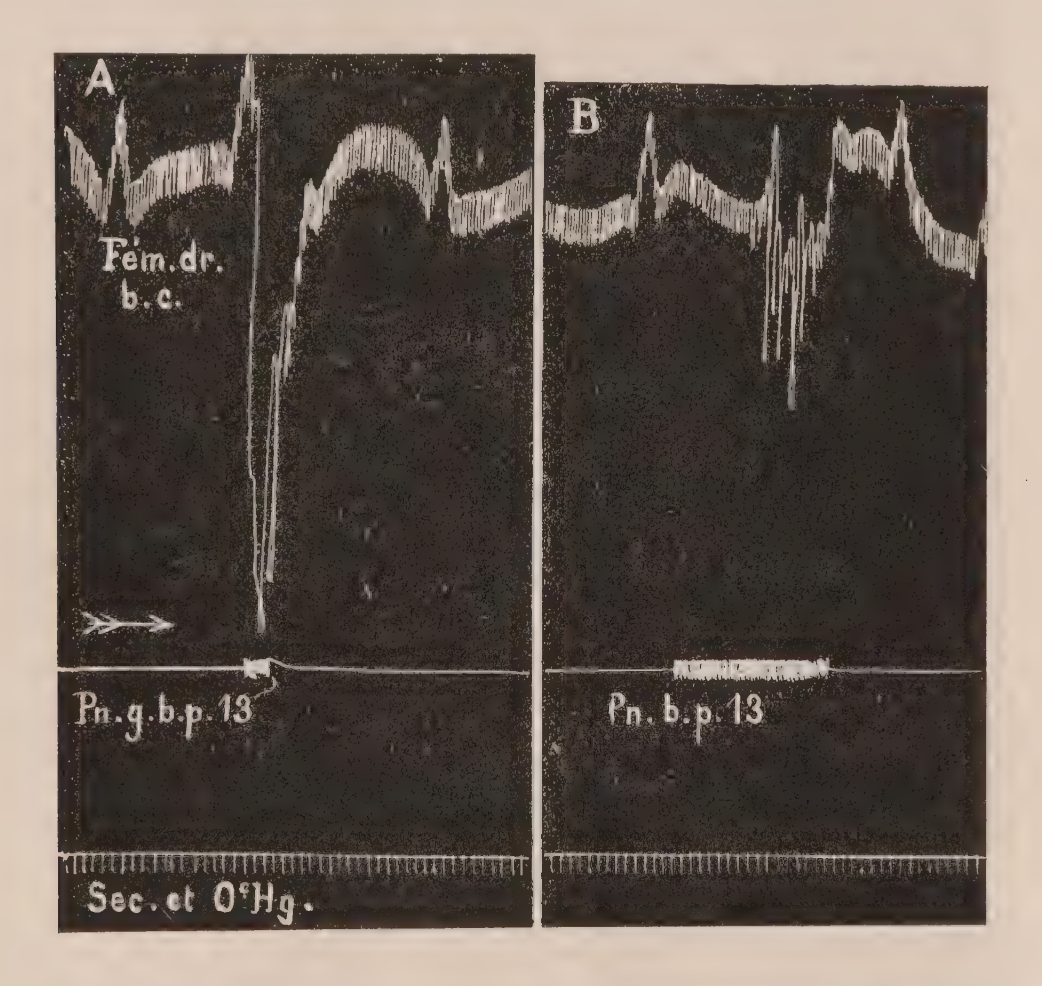


Fig. 7. — Diminution d'excitabilité du pneumogastrique sous l'influence d'une injection d'extrait de goitre ordinaire ($0^{gr},10$ par kilogramme).

Pression dans le bout central de l'artère fémorale droite, sur un chien bull bâtardé de 5 à 6 ans et du poids de $14^{kg},450$.

En A, effet de l'excitation du bout périphérique du pneumogastrique gauche. En B, un peu plus d'une minute après l'injection (qui n'a d'ailleurs déterminé aucune réaction cardio-vasculaire), le même courant ne provoque plus l'arrêt du cœur, mais seulement un ralentissement.

modérateurs cardiaques des pneumogastriques, mais c'est là un effet inconstant ;

On observe en outre une accélération passagère des mouvements respiratoires et un ralentissement consécutif ;

Une seconde injection ne produit plus les mêmes phénomènes que très atténués.

D'autre part, les injections intraveineuses d'extrait de goitre ordinaire provoquent les mêmes réactions cardio-vasculaires.

Ces effets sont produits par des doses d'extrait représentant en général $0^{gr},50$ de tissu frais de goitre par kilogramme d'animal. L'action des extraits thyroïdiens normaux se manifeste nettement à la dose de $0^{gr},05$ ou $0^{gr},10$ d'extrait sec par kilogramme. Or, 1 gr. d'extrait sec de thyroïde de bœuf,

dont je me suis souvent servi (préparé par le procédé de Choay[1] [dessiccation dans le vide à froid]), correspond à 3gr,50 de glande fraîche (la thyroïde de bœuf fournissant 28 à 29 °/₀ d'extrait sec). Si l'on admet, et l'on peut

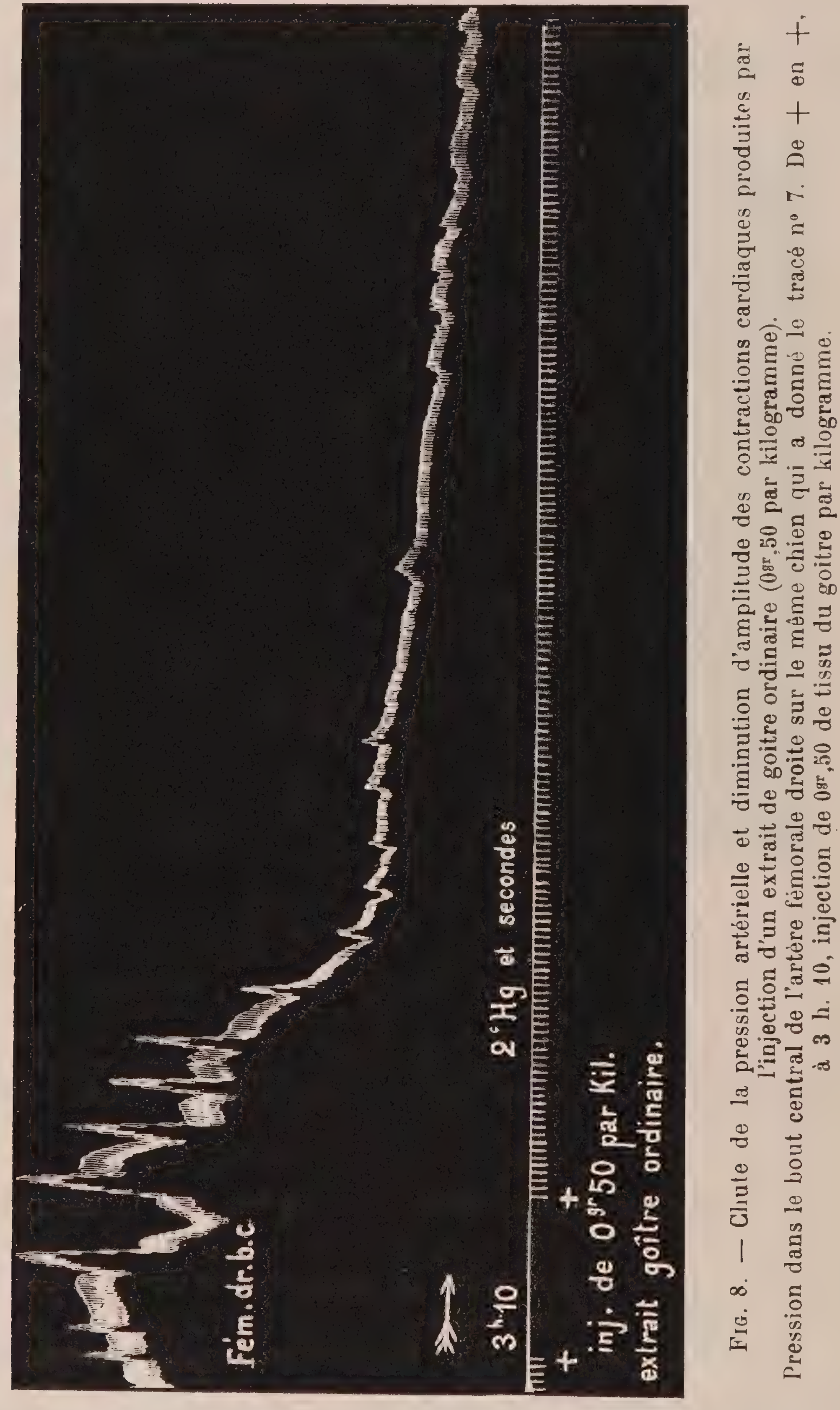


Fig. 8. — Chute de la pression artérielle et diminution d'amplitude des contractions cardiaques produites par l'injection d'un extrait de goitre ordinaire (0gr,50 par kilogramme). Pression dans le bout central de l'artère fémorale droite sur le même chien qui a donné le tracé n° 7. De + en +, à 3 h. 10, injection de 0gr,50 de tissu du goitre par kilogramme.

admettre approximativement, que la thyroïde humaine contient à peu près la même quantité d'eau[2], on voit donc que la dose de 0gr,50 de tissu

[1] E. Choay. Influence du mode de préparation sur l'activité des extraits opothérapiques. *Journal de pharmacie et de chimie,* 16 juillet 1908.

[2] La teneur en eau de la thyroïde humaine varie de 72 à 82 % (voy. H. Vierordt, *Anat., physiol. und physik. Daten und Tabellen,* 3e édit., Iéna, 1906).

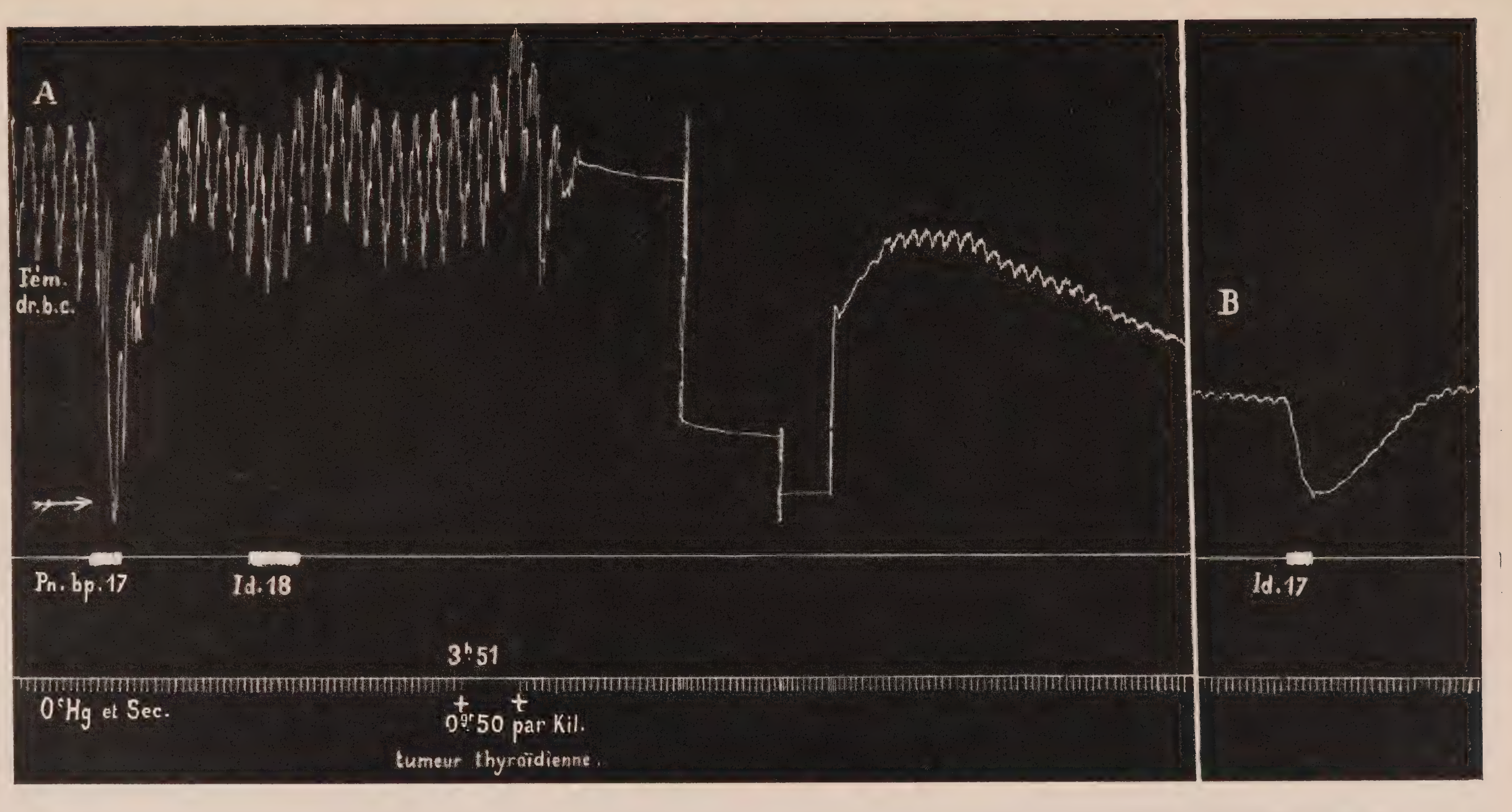


Fig. 9. — Chute de la pression artérielle et grande diminution d'amplitude des contractions cardiaques sous l'influence d'un extrait de goitre ordinaire (0gr,50 par kilogramme).

Pression dans le bout central de l'artère fémorale droite sur un vieux chien roquet de 7kg,600. De + en +, à 3 h. 51, injection de l'extrait de goitre. — Pn. b. p. 17 et 18, excitations du bout périphérique du pneumogastrique droit.

Dans une autre partie du tracé, en B, qui commence 1′ 25″ après la fin de la partie A, on voit qu'une nouvelle excitation 17 du pneumogastrique a donné à peu près le même résultat qu'avant l'injection.

frais (de goitre exophtalmique) par kilogramme a donné lieu à une action qui ne fut guère plus énergique, à en juger par l'effet sur la pression artérielle, que la dose de 0gr,17 ou 0gr,35 de tissu normal frais. Si la thyroïde atteinte de goitre exophtalmique était une glande en état d'hyperactivité, on comprendrait malaisément qu'il en fallût environ le double (0gr,50) de la quantité de tissu frais (de 0gr,17 à 0gr,35) pour produire un semblable effet que ce dernier.

Les faits que j'ai constatés, comme ceux que Schœnborn *(loc. cit.)* avait vus, ne déposent donc pas en faveur de la théorie de l'hyperthyroïdisme. Au fur et à mesure que l'on soumet cette théorie au contrôle expérimental, son

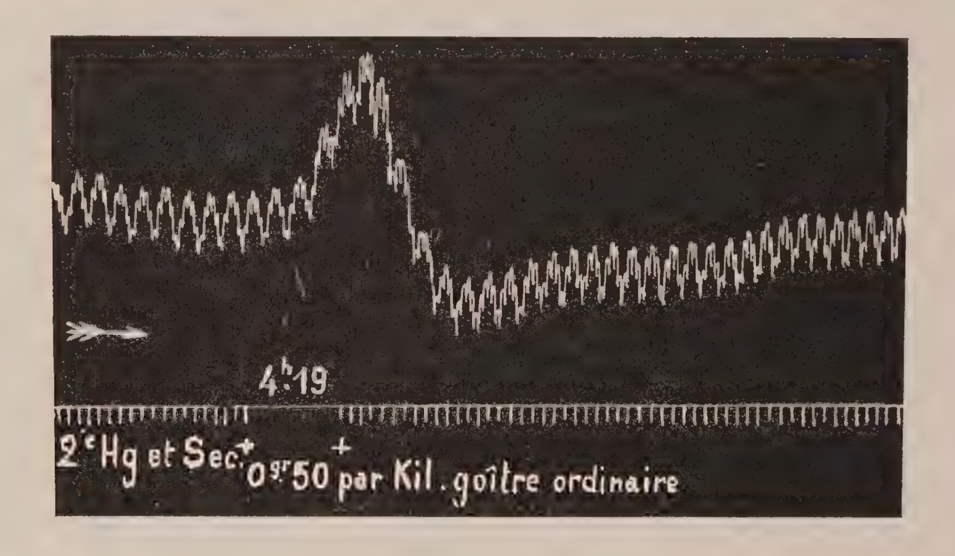


Fig. 10. — État de la pression artérielle 28 minutes après une injection d'extrait de goitre ordinaire ayant provoqué une forte diminution de pression artérielle. La pression n'est pas encore revenue à son niveau normal.
Ce tracé montre aussi qu'une nouvelle injection de l'extrait actif est très peu efficace ; la diminution de la pression artérielle est, en effet, insignifiante comparativement à celle que provoque la première injection.
Même animal que celui qui a donné le tracé n° 9.

caractère hypothétique se dévoile de plus en plus. Qu'il n'y ait pas d'hyperthyroïdie dans le goitre exophtalmique, cela ressort à l'évidence de deux faits : d'abord des différences quantitatives entre l'activité des extraits de tissu thyroïdien normal et celle du tissu de goitre exophtalmique (Gley), et ensuite de l'identité des effets cardio-vasculaires des extraits thyroïdiens, soit que ceux-ci proviennent de glandes basedowiennes, soit qu'ils proviennent de goitres ordinaires (Schœnborn, Gley); comment donc supposer la présence d'une plus grande quantité de substance active dans les premières, alors que les extraits de goitre ordinaire provoquent une réaction aussi forte? De plus, les extraits de goitre exophtalmique peuvent donner lieu à une diminution d'excitabilité du pneumogastrique (Gley), fait qu'on n'observe jamais à la suite de l'injection d'un extrait de glande normale; dans ce dernier cas, c'est, au contraire, une augmentation d'excitabilité des modérateurs cardiaques que l'on peut constater (E. de Cyon)[1]. Que l'on compare à cet égard les tracés reproduits ci-dessus (voy. tracés 3, 5 et 6) et montrant l'action des extraits de goitre exophtalmique au tracé n° 9 du mémoire pré-

[1] J'ai plusieurs fois vérifié ce fait.

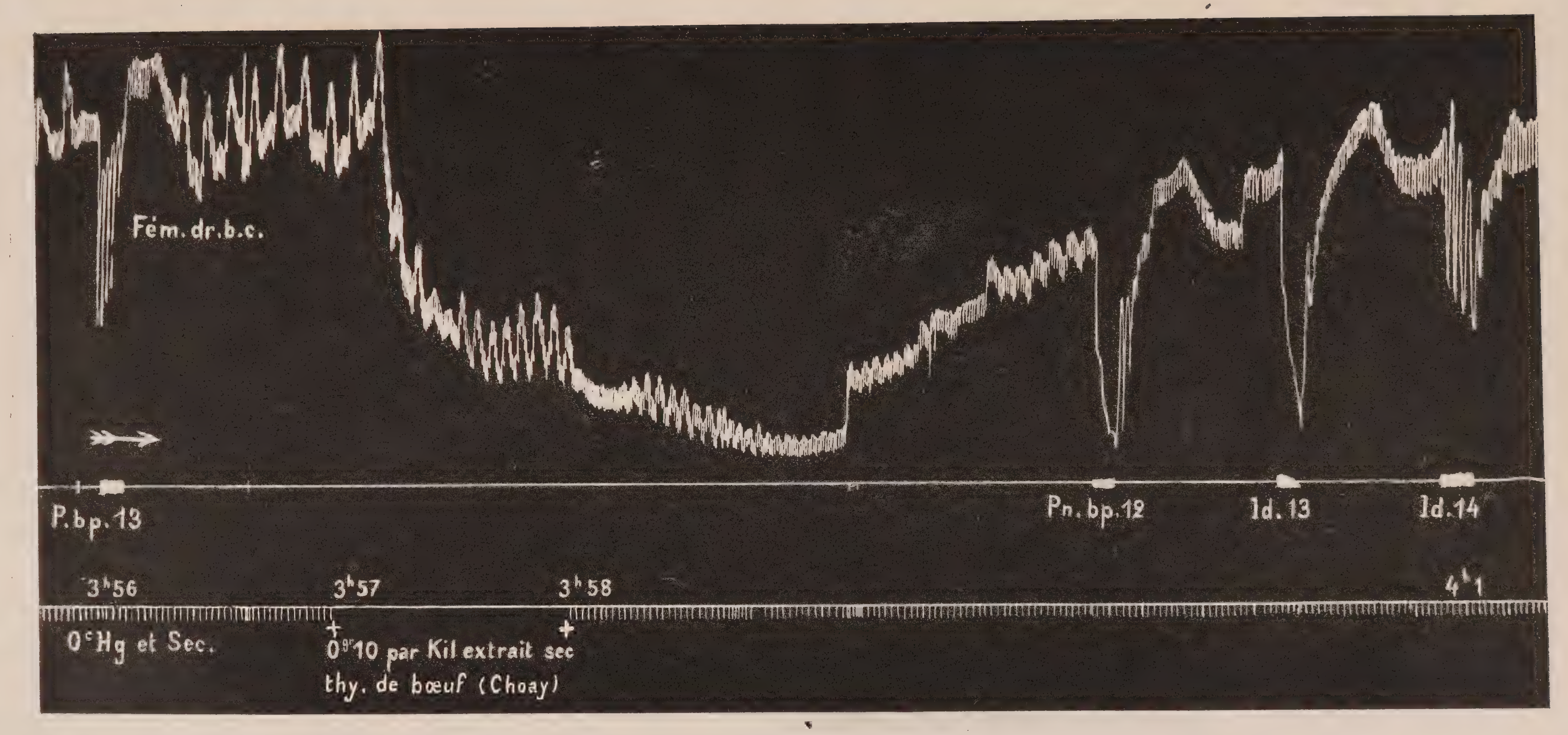


Fig. 11. — Action vaso-dilatatrice de l'extrait de glande thyroïde normale et augmentation de l'excitabilité du pneumogastrique (Pn. b. p.) sous l'influence de cet extrait. Pression dans le bout central de la fémorale droite sur un chien bull bâtardé de 5 ans et pesant 14kg,450.

cédent (p. 939 du *Journal*), ainsi qu'au tracé 11 ci-contre qui montrent tous deux l'action d'un extrait de thyroïde normale. De plus encore, les extraits de thyroïde normale ne déterminent pas de diminution de l'énergie systolique (voy. *fig. 11*), sauf à dose forte[1]. Ils ne déterminent pas non plus de troubles respiratoires.

De tous ces faits on conclurait avec plus de vraisemblance que les altérations de l'appareil thyroïdien donnent lieu à la production ou à l'accumulation de substances toxiques dans le tissu de cet appareil. Les troubles cardiaques et respiratoires causés par l'injection de ces extraits de glandes altérées ne s'expliquent guère que dans cette hypothèse.

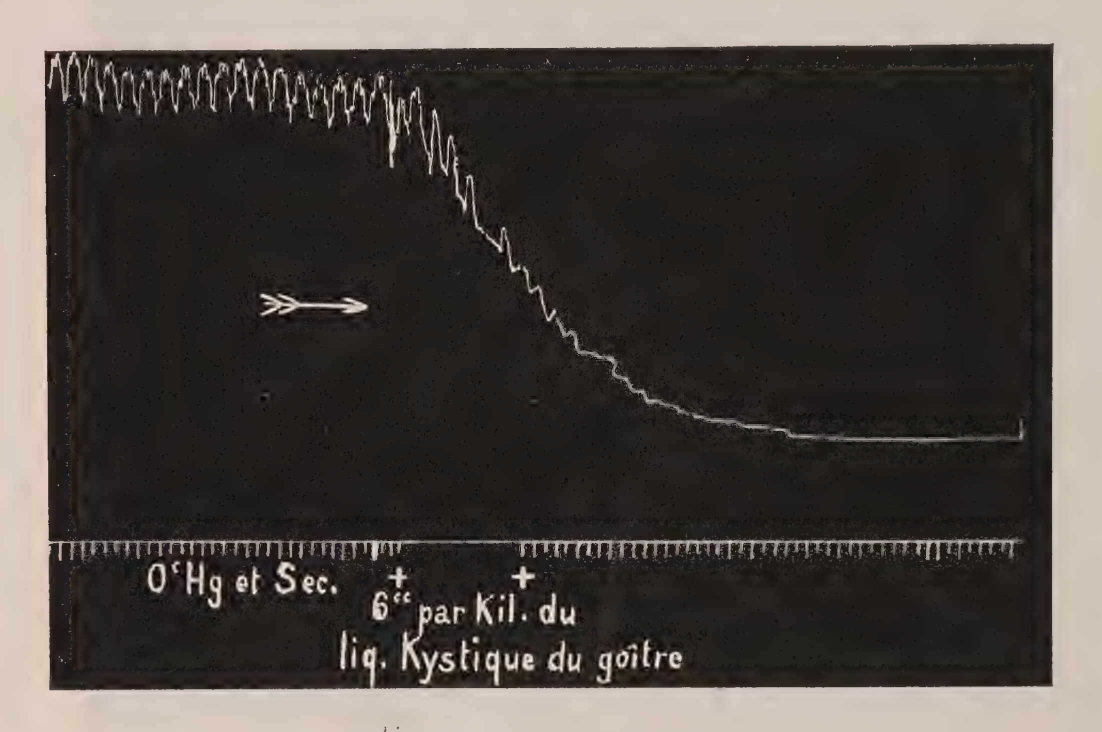


Fig. 12. — Arrêt du cœur sous l'influence d'une injection du liquide contenu dans un kyste inclus dans un goitre ordinaire.
Même animal que celui qui a donné les tracés 9 et 10 (p. 967 et 968).

Qu'il y ait dans ces glandes altérées des substances toxiques, cela résulte encore d'un fait assez curieux que j'ai eu l'occasion d'observer au cours de ces recherches.

Dans le goitre ordinaire n° 5, il se trouvait un kyste. A la fin de l'expérience VI (voy. p. 964), j'ai injecté d'abord 1 c. c. par kilogramme de ce liquide kystique ; il ne s'est produit aucune réaction. Environ 2 minutes après (1 m. 50 exactement), il a été fait une seconde injection de 6 c. c. par kilogramme ; la pression artérielle est immédiatement tombée presque à zéro, le cœur s'arrêtant rapidement (voy. *fig. 12*). Les mouvements respiratoires ont persisté quelques instants après l'arrêt du cœur.

[1] J'ai constaté ce phénomène avec la dose de 0gr,50 d'extrait sec par kilogramme, mais il peut se produire avec des doses moindres, à partir de 0gr,20 (extrait sec de thyroïde de bœuf).

Précis de Physique Biologique, par G. WEISS, agrégé à la Faculté de Paris, ingénieur des Ponts et Chaussées. *Deuxième édition, revue et augmentée.* 1 vol. petit in-8° de 556 pages, avec 570 figures (Collection des Précis médicaux), cart. toile anglaise souple. 7 fr.

Précis de Chimie Physiologique, par MAURICE ARTHUS, professeur de Physiologie à l'Université de Lausanne. *Sixième édition, revue et augmentée.* 1 vol. in-8° de VI-403 pages (Collection des Précis médicaux), avec 118 figures dans le texte et 2 planches hors texte en couleurs, cartonné toile souple. . . . . 6 fr.

Éléments de Physiologie, par MAURICE ARTHUS. *Troisième édition, revue et corrigée.* 1 vol. petit in-8° de XVI-840 pages avec 286 figures dans le texte (Collection des Précis médicaux), cart. toile anglaise souple . . . . 10 fr.

Processus généraux (Pathologie générale expérimentale), par les Drs CHANTEMESSE, professeur à la Faculté de médecine de Paris, et PODWYSSOTZKY, professeur de Pathologie à l'Université d'Odessa, doyen de la même Faculté. *Tome I*, 1 vol. in-8° jésus de 428 pages, avec 162 figures en noir et en couleurs, broché . . . . 22 fr.

Tome II, 1 vol. grand in-8°, avec 57 figures en couleurs et 37 figures en noir. . . . . 22 fr.

Traité de Pathologie générale, publié par CH. BOUCHARD, professeur à la Faculté de médecine de Paris, membre de l'Institut. — Secrétaire de la rédaction : G.-H. ROGER, professeur à la Faculté de médecine de Paris. 6 vol. gr. in-8°, avec fig. dans le texte. (*Ouvrage complet.*). . . . . 126 fr.

Les Venins : *Les animaux venimeux et la sérothérapie antivenimeuse*, par A. CALMETTE, membre correspondant de l'Institut et de l'Académie de médecine, directeur de l'Institut Pasteur de Lille. 1 vol. in-8°, avec 125 figures; relié toile. . . . . 12 fr.

Traité de Médecine de MM. CHARCOT, BOUCHARD, BRISSAUD. *Deuxième édition, entièrement refondue*, publiée sous la direction de MM. BOUCHARD et BRISSAUD. 10 vol. grand in-8°, avec figures. (*Ouvrage complet.*). . . . . 160 fr.

Chaque volume est vendu séparément.

Traité de Microscopie Clinique, par le Dr M. DEGUY, ancien interne des hôpitaux de Paris, ancien chef de laboratoire à l'hôpital des Enfants-Malades, et A. GUILLAUMIN, docteur en pharmacie, ancien interne des hôpitaux de Paris. 1 fort vol. très grand in-8°, contenant VIII-427 pages de texte, illustré de 38 figures dans le texte et de 93 planches hors texte en couleurs. Relié toile, tête dorée. . . 50 fr.

Digestion et Nutrition, par G.-H. ROGER, professeur à la Faculté de médecine de Paris, médecin de l'hôpital de la Charité. 1 vol. grand in-8°, de XIV-624 pages, avec 33 figures dans le texte, broché. 10 fr.

Paris. — L. MARETHEUX, imprimeur, 1, rue Cassette. — 7881.

Extrait des *Comptes Rendus des séances de la Société de Biologie.*
(Séance du 7 Décembre 1912. — T. LXXIII, p. 601.)

Des altérations fonctionnelles des glandes surrénales dans la rage,

par René Porak.

Au cours des recherches que nous poursuivons dans le laboratoire de biologie générale du Collège de France sur les altérations fonctionnelles des glandes surrénales provoquées par les neurotoxines, nous avons été amenés à étudier la rage.

Nous avons choisi comme animal d'expérience le lapin ; le virus fixe était inoculé, suivant la méthode couramment employée à l'Institut Pasteur, par injection, après trépanation, en plein cerveau, d'une à deux gouttes d'émulsion de bulbe rabique de lapin. Nos animaux étaient sacrifiés à différents jours de la période d'incubation (3 au 4e jour, 1 au 5e, 4 au 7e, 2 au 8e, 1 au 9e, 1 au 10e) ; enfin 19 animaux ont été sacrifiés 11 ou 12 jours après l'inoculation du virus, alors que la paralysie des membres était très marquée et que la mort était imminente (1).

Les glandes surrénales de ces animaux, aussitôt prélevées, étaient desséchées dans le vide en présence d'acide sulfurique.

Pour éprouver l'état fonctionnel des glandes nous préparions des extraits de la façon suivante : le poids des glandes était toujours ramené au poids frais, une partie de la glande était diluée dans dix parties d'eau salée à 9 p. 1000, la surrénale était triturée et le mélange filtré sur coton de verre ou simplement centrifugé. L'extrait ainsi obtenu était injecté dans la veine auriculaire, ou dans la veine jugulaire du lapin, ou dans la saphène du chien. Nous avons étudié l'action de ces extraits sur la pression artérielle (fémorale ou carotide).

(1) Nous remercions M. le Dr A. Marie de nous avoir donné un certain nombre de ces glandes.

Voici les principaux résultats obtenus :

I. *Action sur la pression artérielle.* — Les effets sont différents, suivant que les extraits ont été préparés avec des glandes recueillies à des stades divers de l'infection rabique.

Les extraits de glandes prélevées en période d'incubation conservent leur action sur la pression artérielle. Il y a cependant de grandes variétés d'un cas à l'autre : tel extrait agit encore énergiquement au 8e et au 9e jour de la rage, tel autre est beaucoup moins actif cinq ou six jours après l'inoculation.

Pendant la période terminale, l'activité glandulaire est toujours profondément altérée ; le plus souvent l'action sur la pression est nulle, quelquefois elle est ébauchée. Deux fois seulement sur dix-neuf une action hypertensive moyenne et soutenue s'est manifestée : dans ces deux cas, il s'agissait de lapins vigoureux âgés de trois mois seulement, chez lesquels par conséquent il est permis de supposer que les glandes surrénales avant l'inoculation rabique étaient très actives.

II. *Action sur le cœur.* — Comme pour l'action sur la pression, il faut distinguer nettement la période d'incubation et la période terminale.

Les extraits de glandes surrénales provenant de lapins en période d'incubation de la rage déterminent une augmentation d'amplitude cardiaque, dépassant peu celle que l'on observe avec des extraits de glandes normales aux doses auxquelles nous les avons employées.

Les surrénales d'animaux morts de rage se comportent différemment ; elles déterminent une augmentation d'amplitude des systoles cardiaques et un grand ralentissement des battements du cœur. Ces effets sont d'autant plus apparents que l'action sur la pression est moindre. Dans trois cas sur dix-neuf nous avons obtenu un tracé sur lequel l'action hypertensive est nulle et l'action cardiaque marquée.

On peut de ces résultats conclure que, sous l'influence du virus rabique, — à la période terminale de l'infection, — l'activité fonctionnelle des surrénales, manifestée par l'action de l'adrénaline, est très diminuée.

Nous tenons à remercier M. Gley, qui a réglé et dirigé nos expériences jusque dans les plus petits détails.

(*Travail du Laboratoire de Biologie générale du Collège de France.*)

Paris. — L. Maretheux, imprimeur, 1, rue Cassette. — 12929.

BIOLOGIE GÉNÉRALE. — *Sur la détermination des caractères sexuels secondaires chez les Gallinacés.* Note de M. A. **Pézard.**

Depuis une dizaine d'années, on a attribué à l'influence du testicule, ou plus spécialement de la glande interstitielle, logée entre les canaux séminifères, le développement, à la puberté, des caractères sexuels secondaires.

Les expériences que nous avons faites à ce sujet ont porté sur des Gallinacés : coqs ordinaires ou de race Orpington, faisans dorés (*Thaumalea picta*), faisans argentés (*Euplocomus Nycthemerus*).

23 coqs domestiques, répartis en 3 séries successives, ont été mis en expérience. Dans chaque série, les sujets étaient aussi comparables que possible (même basse-cour, même âge). Un certain nombre d'entre eux furent castrés vers l'âge de 3 mois, en tout cas avant le développement des caractères sexuels secondaires.

Afin de suivre l'évolution de ces caractères, nous notions périodiquement les dimensions de la crête, des barbillons et l'état de ces organes ; nous mesurions les ergots et nous observions le plumage (couleur et développement du camail, des lancettes), enfin les instincts et l'activité des animaux.

Sur les 23 coquelets, 7 furent conservés comme témoins, 16 furent castrés qui nous fournirent 10 castrats complets et 6 castrats incomplets.

Dans les 10 cas de castration complète, nous avons constaté un arrêt de développement de la crête, des barbillons (*fig.* 1) et des oreillons, parfois même une légère diminution de ces organes; au lieu de devenir sanglants et épais, ils demeuraient minces, farineux, exsangues. Le cou et le corps étaient plus allongés. Par contre, nous n'avons pas constaté, dans les phanères, de changements notables; le camail est un peu plus fourni chez les chapons; les lancettes et les faucilles sont aussi développées, sinon plus brillantes, plus colorées; les ergots sont comparables chez castrats et témoins. Enfin ceux-là ne chantaient pas et ne manifestèrent à aucun moment d'instincts sexuels.

En constatant les résultats relatifs aux phanères, nous nous sommes demandé si la castration n'avait pas été trop tardive. Nous avons alors conservé nos animaux pendant plus d'un an, à la Station physiologique du Collège de France, au Parc des Princes; en

juin et juillet 1911, nous avons assisté à la mue: les plumes néo-formées furent en tous points semblables aux premières.

D'ailleurs les coqs de la série 3 (Orpington fauve), nés en août 1910, furent castrés en novembre; ils ne devaient prendre leurs caractères sexuels secondaires qu'au mois de mars suivant; dans cette série le plumage des castrats présente les mêmes particularités que chez le mâle; il est même plus brillant et les faucilles plus allongées.

Un fait expérimental nous a permis de vérifier l'hypothèse relative à l'action d'une sécrétion interne testiculaire.

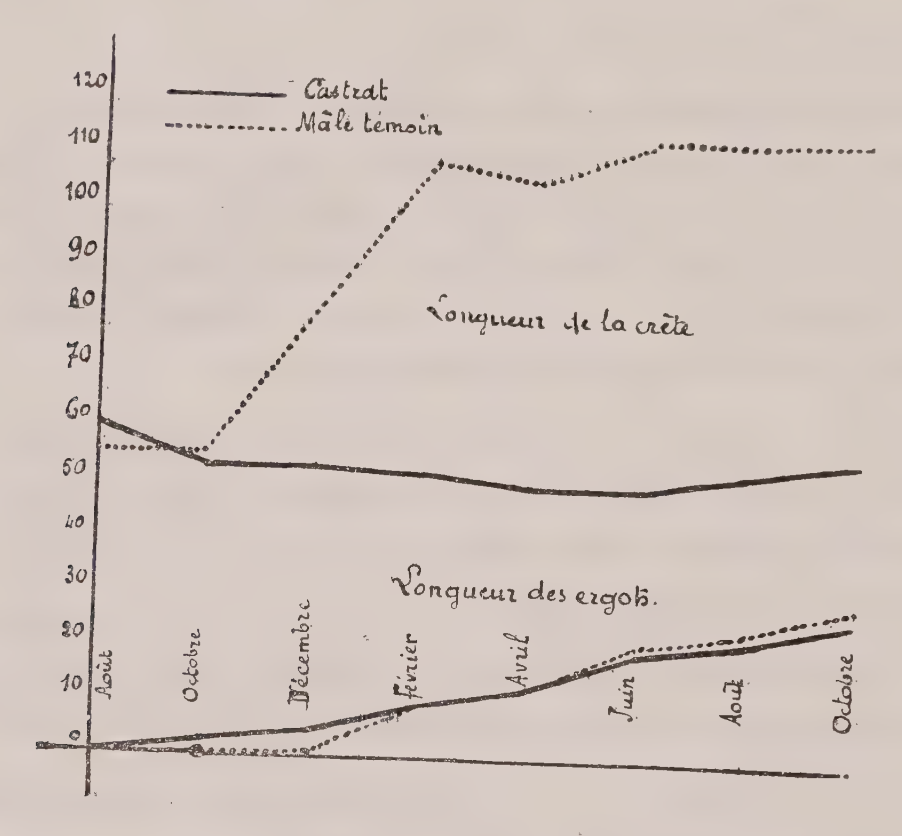


Fig. 1. — Graphique indiquant, en centimètres, la longueur de la crête et des ergots chez un castrat et un mâle normal.

Deux coquelets (Orpington noir) sont castrés en novembre 1909 et présentent les caractères de castrats. A partir de janvier 1910, l'un d'eux reçoit deux fois par semaine, en injection péritonéale, 5cm³, puis 10cm³ d'extrait au $\frac{1}{10}$ de testicule de porc cryptorchide (il est établi que, chez cet animal, la glande interstitielle est seule développée).

Sous l'influence des injections, la crête et les barbillons grandissent (*fig.* 2), deviennent épais, sanglants, érectiles; les instincts sexuels apparaissent ainsi que le chant et l'ardeur combative vis-à-vis des autres mâles. En mai 1910, nous cessons les injections: l'animal cesse de chanter, perd son ardeur sexuelle et reprend peu à peu l'attitude insolente du chapon, tandis que s'étiolent la crête et les barbillons.

Nos expériences de castration sur les faisans dorés et sur les faisans argentés nous ont conduit à des résultats analogues.

Ainsi, parmi les caractères sexuels secondaires des Gallinacés, les phanères paraissent échapper à l'action testiculaire, tandis que le testicule et

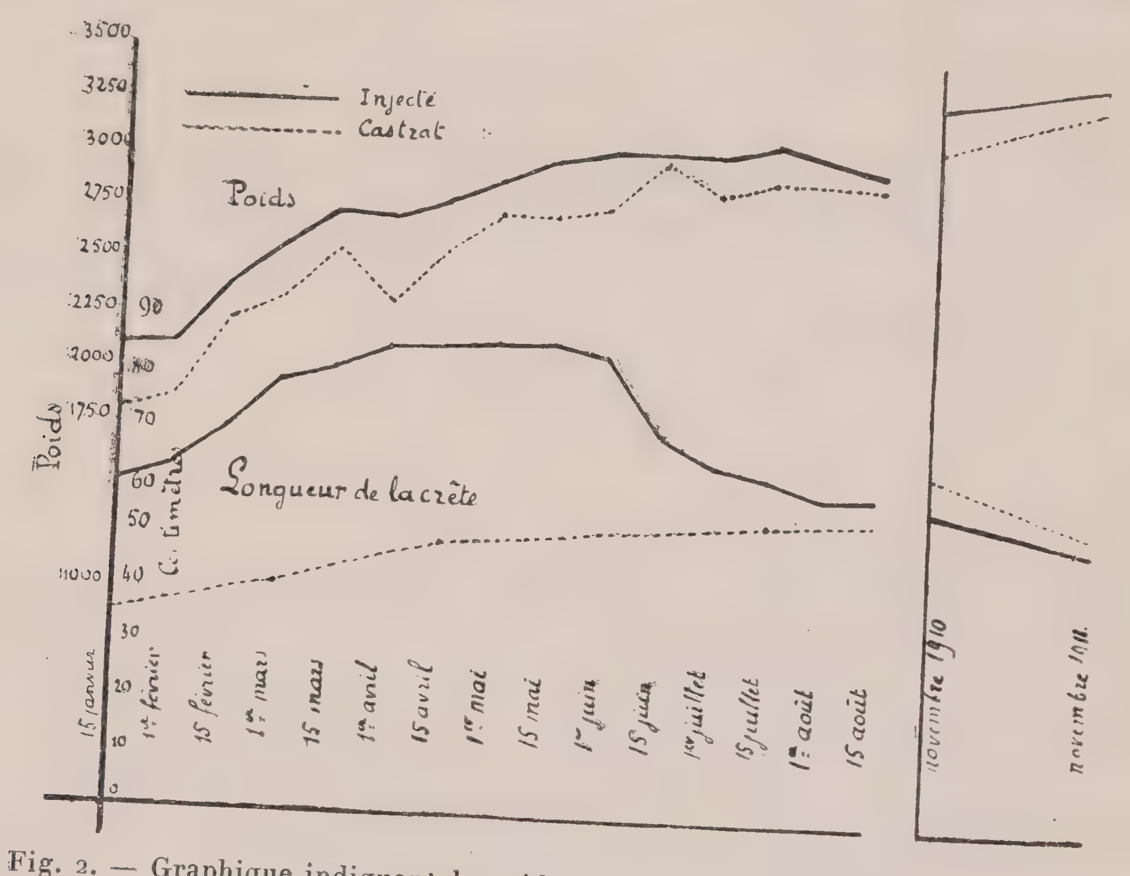


Fig. 2. — Graphique indiquant le poids de l'animal et la longueur de la crête chez un castrat normal et un injecté.

plus spécialement la glande interstitielle conditionnent le développement des organes érectiles (crête, barbillons, oreillons), ainsi que le chant, l'instinct sexuel, l'ardeur combative, enfin quelques particularités squelettiques.

(*Comptes rendus*, t. 153, p. 1027, séance du 20 novembre 1911.)

GAUTHIER-VILLARS, IMPRIMEUR-LIBRAIRE DES COMPTES RENDUS DES SÉANCES DE L'ACADÉMIE DES SCIENCES.
48585 Paris. — Quai des Grands-Augustins, 55.

BIOLOGIE GÉNÉRALE. — *Sur la détermination des caractères sexuels secondaires chez les Gallinacés.* Note de M. A. **Pézard**, présentée par M. Edmond Perrier.

Dans une première série d'expériences [1], nous avons montré que tous les caractères sexuels secondaires des Gallinacés mâles ne sont pas, comme on le croyait, sous la dépendance du testicule; seuls, les organes érectiles (crête, barbillons, oreillons) sont conditionnés par la glande mâle fonctionnant, en la circonstance, comme glande à sécrétion interne, tandis que le développement si caractéristique des phanères (plumage et ergots) échappe à cette influence.

Nos nouvelles recherches viennent confirmer cette manière de voir; les unes, dans lesquelles nous avons fait reparaître, chez des castrats, les organes érectiles, grâce à des transplantations testiculaires; les autres, dans lesquelles nous avons provoqué une régression remarquable des mêmes organes, en pratiquant, chez des mâles, la castration postpubérale.

Série I. — Trois coquelets, nés en août 1911, sont mis en expérience. L'un d'eux est conservé comme témoin, les deux autres sont castrés le 22 janvier 1912; l'intégrité de l'ablation est soigneusement contrôlée et obtenue; sitôt enlevés, les organes sont recueillis sur un verre aseptique, coupés en petits fragments, semés dans la cavité péritonéale de l'animal dont ils proviennent.

Dans la suite, nous mesurons périodiquement la crête et les barbillons et nous notons toutes les particularités relatives à l'instinct sexuel, l'ardeur combative, le chant, enfin le plumage et les ergots.

---

[1] *Comptes rendus*, t. 153, p. 1027.

Témoin.	Poids de l'animal.	Dimensions de la crête.	Dimensions des barbillons.	Remarques.
22 janvier....	1094	60×34	29×32	Ni chant, ni instincts
6 février	1260	70×39	34×42	Chant, instincts sexuels
22 février	1351	78×45	38×48	Id.
6 mars......	1426	86×51	40×50	Id.
24 avril......	1450	88×51	42×52	Id.
Castrat n° 1.				
22 janvier....	1108	58×35	28×26	Ni chant, ni instincts
6 février	1257	49×28	25×22	Id.
22 février	1336	59×34	32×27	Chant, instincts
6 mars......	1291	65×38	35×36	Id.
24 avril......	1495	80×48	43×49	Id.
Castrat n° 2.				
22 janvier....	1390	65×34	35×25	Chant, instincts sexuels
6 février	1403	54×25	30×25	Ne chante plus, instincts peu nets
22 février	1542	56×31	30×32	Chant, instincts
6 mars......	1587	65×38	35×36	Id.
24 avril......	1824	74×44	40×40	Id.

Après une modification régressive, facilement explicable et très caractéristique, les organes érectiles ont, sous l'influence des transplantations, repris à peu près leur croissance normale, en même temps, d'ailleurs, que leur aspect normal, sanglant et injecté. Par contre, aucune modification dans le développement des phanères.

Série II. — Quatre coqs, complètement adultes et d'âge un peu différent, sont mis en expérience en janvier et mars 1912 : l'un est conservé comme témoin et ne présente, pendant la durée de nos recherches, aucune modification intéressante; les trois autres sont castrés et suivis comme précédemment.

Castrat n° 1 *opéré le* 18 *janvier* 1912. *Poids des testicules :* 8g.

	Poids de l'animal.	Dimensions de la crête.	Barbillons.	Remarques.
18 janvier....	1830	84×41	47×40	Crête rouge, chant, instincts sexuels
30 janvier....	1712	70×36	38×36	Organes érectiles, farineux, ratatinés; ni chant, ni instincts
13 février....	1440	67×30	30×36	

Castrat n° 2 *opéré le* 18 *janvier* 1912. *Poids des testicules :* 10g.

	Poids de l'animal.	Dimensions de la crête.	Barbillons.	Remarques.
18 janvier....	2090	86×45	42×58	Crête rouge, chant, instincts sexuels
30 janvier....	2389	69×40	35×45	Organes érectiles, farineux et ratatinés; ni chant, ni instincts
13 février....	2680	58×28	30×40	
6 mars......	2316	55×26	31×28	

Castrat n° 3 *opéré le* 20 *mars* 1912. *Poids des testicules :* 42g.

	Poids de l'animal.	Dimensions de la crête.	Barbillons.	Remarques.
20 mars......	2571	110×68	50×60	Crête sanglante, chant, instincts sexuels
3 avril......	2322	94×62	41×45	Crête farineuse, ni chant, ni instincts sexuels
17 avril......	2329	80×50	32×40	
24 avril......	2380	74×45	25×39	

Les castrats nos 1 et 2 étant morts, le premier à la suite d'une paralysie du train postérieur, le deuxième d'une péritonite, ayant causé toutes deux un amaigrissement considérable, nous nous sommes demandé si le jeûne, l'infection ou bien un traumatisme analogue à celui que provoque toute opération sanglante, ne seraient point la cause de la régression si caractéristique et si continue des organes érectiles. Aussi avons-nous soumis parallèlement trois coqs adultes à chacune des influences énoncées : dans aucun de ces cas, suivis pendant une quinzaine de jours, nous n'avons provoqué de changement appréciable des organes qui nous occupent, à peine une diminution de turgescence de la crête et un bleuissement de l'extrémité des crétillons (indices de tout état maladif).

Dans les deux séries d'expériences nous n'avons observé aucune perturbation spéciale dans le développement du plumage et des ergots, ce qui vérifie nos premières conclusions.

(*Comptes rendus*, t. 154, p. 1183, séance du 29 avril 1912.)

GAUTHIER-VILLARS, IMPRIMEUR-LIBRAIRE DES COMPTES RENDUS DES SÉANCES DE L'ACADÉMIE DES SCIENCES.
49801 Paris. — Quai des Grands-Augustins, 55.

Extrait des *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*.
(Séance du 22 Juillet 1911. — T. LXXI, p. 159.)

Sur la toxicité des extraits de corps jaune. Immunisation rapide consécutive a l'injection de petites doses de ces extraits (*tachyphylaxie*),

par Chr. Champy et E. Gley.

Les extraits de corps jaune, comme les extraits d'ovaire, sont très toxiques (1), mais à une condition qui est absolument nécessaire : il faut qu'ils soient préparés très rapidement et employés très frais.

Le procédé de préparation, dont nous nous servons pour les uns comme pour les autres, est fort simple : les organes, dès qu'ils ont été extraits, sont coupés en fins morceaux, broyés avec du sable, additionnés de deux ou trois fois leur poids d'eau salée, puis filtrés d'abord sur toile et ensuite sur coton. Toutes ces opérations peuvent naturellement être faites aseptiquement. Les extraits filtrés sur papier sont encore opalescents et toxiques. Les extraits filtrés sur bougie Berkefeld sont limpides et non toxiques. Ces extraits paraissent s'oxyder rapidement. Qu'il s'agisse d'ailleurs d'une oxydation ou d'un autre processus, ils perdent vite leur toxicité, en quelques heures.

L'extrait de corps jaune périodique de Vache n'est toxique que quand il est très frais. Chauffé vingt-quatre heures à 90 degrés, en tubes scellés, il ne perd pas son activité. Il ne se conserve ni à la température ordinaire, ni à la glacière, même en tubes scellés. L'extrait de corps jaune de Vache gravide est

(1) Sur cette question, cf. H. Busquet, *La fonction sexuelle*, Paris, O. Doin, 1910.

toujours actif, quel que soit le mode de préparation (celui indiqué ci-dessus ou la dessiccation dans le vide sulfurique [extrait préparé par le procédé E. Choay]). Et ceci montre que le corps jaune de Vache gravide contient une substance qui n'existe pas dans le corps jaune périodique et beaucoup plus stable que celle que l'on trouve dans ce dernier. D'ailleurs, l'action cardio-vasculaire des extraits de corps jaune de Vache gravide n'est pas la même que celle des corps jaunes périodiques.

Les extraits de corps jaune de Truie, frais, sont toxiques; ils perdent très vite leur toxicité. Chauffés vingt-quatre heures à 90 degrés, ils n'ont plus d'activité. Ils ne se conservent pas à la glacière, même en tubes scellés. Ils sont plus toxiques que ceux de Vache; les accidents produits sont de même nature, mais plus rapides. Les extraits éthérés et acétoniques, préparés aussi vite que possible (dans un laps de temps tel que le corps jaune avec lequel ces extraits étaient faits n'avait point perdu sa toxicité), ne se sont pas montrés toxiques.

Les extraits de corps jaune périodique de Brebis se comportent comme ceux de Truie.

Ni les extraits de corps jaune de Vache, ni ceux de Truie ne tuent en injections intra-péritonéales, quelle que soit la dose.

Tous ces extraits de corps jaune, injectés dans les veines du Lapin ou du Chien à dose non immédiatement mortelle, immunisent rapidement ces animaux; une première injection suffit pour provoquer le processus d'immunisation; pour plus de sûreté, on peut faire consécutivement, à cinq minutes d'intervalle, deux injections. Ainsi l'extrait de corps jaune périodique de Vache immunise en quinze minutes. Cette immunité est complète; on peut alors injecter à l'animal d'expérience des doses considérables d'extrait, une quantité, par exemple, égale à dix fois la dose toxique. — Nous recherchons si le sérum des Lapins ainsi immunisés peut protéger un animal neuf contre une injection mortelle d'emblée. — Le Lapin immunisé contre l'extrait de corps jaune de Vache est immunisé contre celui de Truie. Les expériences réciproques (immunisation vis-à-vis du corps jaune de Vache par injections préalables d'extrait de corps jaune de Truie) n'ont pas encore été faites.

Les extraits de corps jaune de Truie immunisent à peu près avec la même rapidité. En trente minutes, on obtient une immunité complète. — Au commencement de l'immunisation, on voit se produire des accidents hémorragiques (hémorragies intra-péritonéales). Mêmes accidents avec les extraits de corps jaune de Vache. Les hémorragies péritonéales ne s'observent que chez les animaux tués par les extraits de corps jaune périodique de Vache ou chez ceux qui, légèrement immunisés contre le corps jaune de Truie, reçoivent une forte dose, mortelle, d'extrait de ce dernier organe (1); elles ne se produisent donc pas chez les animaux tués d'emblée par l'extrait de corps jaune de Truie.

(1) Ces hémorragies ont été déjà signalées par F. Villemin (*Thèse* Lyon, 1908, p. 101).

Nous donnerons ci-dessous le résumé de quelques expériences où l'on trouvera des exemples des principaux faits qui viennent d'être rapportés :

Exp. I. — Lapin ♀ 650 grammes. Injection de 1 c. c. 5 d'extrait de corps jaune de Vache frais à 1/4. Après deux minutes, somnolence, chute sur le côté, polypnée, quelques convulsions cloniques. L'animal reste flasque pendant 5 minutes, puis se relève. Après 15 minutes, injection de 2 centimètres cubes du même extrait : aucune réaction. Trois minutes après, injection de 1 centimètre cube d'extrait de corps jaune de Truie à 1/4 : pas de réaction (cette dose avait tué un Lapin du même poids en 20 secondes).

Trois jours après, cet animal reçoit 1 c. c. 5 d'extrait de corps jaune de Vache frais à 1/5. Après 2 minutes 30, somnolence, chute sur le côté, polypnée, rares convulsions, mort par arrêt respiratoire. — A l'autopsie, faite tout de suite après la mort, on trouve le péritoine rempli de sang; le sang, quoique recueilli sans précautions aseptiques, est resté liquide 35 minutes; à ce moment, on a cons taté la présence seulement de quelques filaments de fibrine.

Exp. II. — Lapin ♂ de 3 kil. 500. Injection de 2 centimètres cubes d'extrait de corps jaune de Truie frais à 1/5. Chute immédiate sur le côté, convulsions toniques et cloniques, cris, mort par arrêt respiratoire en 50 secondes.

Exp. III. — Lapin ♀ de 3 kilogrammes. Injection de 1 centimètre cube d'extrait de corps jaune de Truie frais à 1/5 dilué au dixième. Pas d'accidents. Après 4 minutes, injection de 1 centimètre cube du même extrait, mais non dilué. Pas d'accidents. Après 4 minutes, injection de 4 centimètres cubes du même extrait. Pas d'accidents.

Cinq jours après, cet animal succombe en quelques secondes à la suite d'une injection de 2 centimètres cubes d'extrait frais d'ovaire total de Truie au 1/3. — A l'autopsie, utérus très congestionné.

Ce phénomène d'immunisation si rapide, que nous proposons d'appeler *tachyphylaxie* (de ταχύς, rapide et φύλαξις, protection), n'est pas seulement intéressant en lui-même (1), il nous permettra sans doute d'aborder l'étude expérimentale de diverses questions relatives au mécanisme de l'immunité et dont l'examen n'a pu être entrepris avec les méthodes actuellement connues d'immunisation. D'autres conséquences, d'ordre proprement physiologique, en sortiront aussi. Dès maintenant, on peut dire que ce phénomène est contraire à l'hypothèse

(1) Nous savons que P. Ancel et P. Bouin (de Nancy), au cours de leurs importantes recherches sur l'action morphogène du corps jaune, ont de leur côté observé ce phénomène.

Il n'est pas sans intérêt de rappeler ici qu'une première injection d'albumoses, même à faible dose (E. Gley et G. Lebas, *Arch. de physiol.*, 5e série, IX, 848-863; 1897), immunise contre les principaux effets d'une nouvelle injection, 30 minutes à 2 heures après la première ; dans quelques expériences, l'immunité a même pu être constatée 15 minutes après la première injection. Mais cette immunité est en général moins complète que celle que déterminent les extraits de corps jaune.

d'une action physiologique, c'est-à-dire s'exerçant normalement, des produits du corps jaune sur l'organisme (réserve faite, bien entendu, de la théorie de l'action morphogène du corps jaune), de même qu'il est contraire à l'hypothèse, émise par quelques pathologistes, d'une intoxication possible, dans certains cas, par les produits du corps jaune. C'est ainsi que la chute de la pression artérielle, que l'on sait causée par une injection d'extrait de corps jaune, n'est plus déterminée par une seconde injection (1) ; pour cette réaction aussi, comme pour l'action toxique générale, il y a donc immunisation rapide, et ce fait ne paraît pas en faveur de la supposition d'une action vaso-dilatatrice normale, s'exerçant régulièrement et constamment, des produits du corps jaune. Nous pensons enfin pouvoir démontrer que d'autres substances déterminent ce phénomène de la tachyphylaxie.

Au cours de ces recherches nous avons maintes fois recherché la toxicité des extraits d'ovaires. Ceux de Truie, sans corps jaunes, sont très toxiques, au moins autant que le corps jaune. Ceux de Lapines, sans corps jaunes, avec glande interstitielle bien développée, de couleur blanche, sont toxiques pour la lapine ; ils immunisent comme les extraits de corps jaune périodique (Vache ou Truie). Ce fait est favorable à l'opinion de P. Bouin, à savoir que, chez les animaux à glande interstitielle bien développée, cette interstitielle a la valeur d'un corps jaune périodique. Les ovaires de Lapines conservés vingt-quatre heures à la glacière perdent leur toxicité. — Nous aurons l'occasion de revenir sur ces faits.

(1) F. Villemin (*Le corps jaune considéré comme glande à sécrétion interne de l'ovaire* [Thèse de doct. en médecine, Lyon, 1908], p. 103) a signalé ce fait.

Paris. — L. Maretheux, imprimeur, 1, rue Cassette. — 9144.

Extrait des *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie.*
Séance du 28 Octobre 1911. — T. LXXI, p. 352.)

A PROPOS DU PHÉNOMÈNE DE TACHYPHYLAXIE,

par E. GLEY.

Ceux qui ont lu ou qui voudront bien lire la note que nous avons présentée à la Société le 22 juillet dernier (t. LXXI, p. 159), Chr. Champy et moi, sur le phénomène auquel nous avons donné le nom de *tachyphylaxie*, reconnaîtront sans doute que nous ne nous sommes pas contentés de « signaler » ce fait, mais que nous nous sommes préoccupés « d'en établir la généralité et d'en rechercher la signification physiologique », pour employer les expressions de MM. Lambert, Ancel et Bouin (1).

Sur le premier point, nous nous trouvons dès maintenant devancés par ces auteurs, qui ont déjà éprouvé l'action tachyphylactisante de beaucoup d'extraits organiques (2). Il nous sera néanmoins permis de faire connaître quelque jour les résultats de nos propres recherches sur cette question.

Quant au second point, je tiens à remarquer que nous avons déjà, de nos expériences sur l'action des extraits de corps jaune, tiré une conclusion physiologique importante, c'est à savoir que les produits de cette glande ne doivent pas posséder une influence fonctionnelle normale sur l'organisme, par exemple une influence régulatrice sur la fonction circulatoire.

(1) Je regrette beaucoup que, dans la note 1 de la page 161 des *Comptes rendus* où mention est faite des expériences de ces auteurs sur le corps jaune, le nom de M. Lambert ait été omis.

(2) Le phénomène d'immunisation rapide n'a pas été aussi souvent observé que le croient les auteurs ; les expériences sur les extraits de placenta qu'ils mentionnent particulièrement contiennent de grosses causes d'erreurs (voy. Guggisberg, *Z. f. Geburtch. und Gynäk.*, 1910, LXVII, 1). Je rappellerai encore à ce sujet que mes expériences avec G. Lebas sur l'immunité peptonique sont antérieures (voy. ma note avec Champy, du 22 juillet) à toutes celles que citent Lambert, Ancel et Bouin.

On aurait pu être tenté de généraliser tout de suite; et on le pouvait même d'autant plus que les extraits de surrénale ne sont nullement tachyphylactisants, MM. Lambert, Ancel et Bouin le notent, et tous les physiologistes savent qu'un animal reste toujours sensible à des injections successives d'adrénaline. Or, il se trouve justement que la glande surrénale est la seule pour laquelle la preuve ait été amplement fournie que le produit de sécrétion passe constamment dans le sang veineux, celui-ci manifestant les propriétés physiologiques dudit produit. Dans mon cours du Collège de France, l'année dernière (cours de 1910-1911 sur la Régulation des fonctions organiques), j'ai longuement insisté sur cette question et montré qu'il y a là, dans cette présence démontrée d'un produit spécifique dans le sang veineux d'un organe glandulaire, une condition essentielle de la détermination d'une sécrétion interne. C'est même là le véritable critérium de cette importante fonction. Faut-il en voir un autre dans le phénomène de tachyphylaxie? et faudrait-il rayer du nombre des « glandes à sécrétion interne » tous les organes dont les extraits se montrent doués de la propriété tachyphylactisante? Ce serait, je crois, aller au delà de la signification actuelle du phénomène. En produisant de nouveaux faits, nous aurons sans doute l'occasion de discuter à fond la question. Pour le moment, je ferai seulement remarquer qu'il y a lieu de ne pas confondre toxicité générale avec action spécifique, que celle-ci pourrait persister alors que l'action toxique générale serait empêchée et, d'autre part, que les extraits d'organes contiennent à coup sûr des substances qui ne se trouvent pas dans les produits de sécrétion interne. Ce que nous apprennent d'ores et déjà, entre autres choses, les expériences de tachyphylaxie, c'est que, des recherches sur l'action physiologique des extraits organiques, on n'a pas le droit de conclure, comme on a pris trop communément l'habitude de le faire, à la réalité d'une sécrétion interne de ces organes dont les extraits ont été reconnus doués de quelque activité.

Comme nous l'avons indiqué sommairement dans notre note du 22 juillet, les faits de tachyphylaxie posent d'autres questions. Il en naîtra peut-être de nouvelles encore. Dès maintenant, nous nous estimons heureux que notre première publication sur ces faits ait déterminé M. Roger (1) et, d'autre part, MM. Lambert, Ancel et Bouin à faire connaître les résultats qu'ils ont obtenus de leur côté sur le même sujet.

(1) H. Roger. L'accoutumance rapide de l'économie à l'action de quelques poisons. *La Presse Médicale*, 6 septembre 1911.

Paris. — L. Maretheux, imprimeur, 1, rue Cassette. — 9487.

Extrait des *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie.*
(Séance du 18 Novembre 1911. — T. LXXI, p. 452.)

Sur les rapports prétendus entre la toxicité des extraits d'organes et divers autres phénomènes toxiques (anaphylaxie, endotoxines, etc.)

(*Réponse à A. Briot*),

par E. Gley.

Je regrette tout autant que A. Briot l'emploi dans les *Comptes rendus de la Société de Biologie* de deux mots différents pour désigner le même phénomène ; mais, comme le mot dont je me suis servi a été le premier publié (1), je ne puis prendre ma part de cette critique.

Si l'abus des néologismes est regrettable, celui des hypothèses ne l'est pas moins. Briot entend rapprocher dès maintenant le phénomène de tachyphylaxie « des procédés de vaccination subintrante des animaux anaphylactiques ». Dans mes expériences avec Champy il n'a presque jamais été fait qu'une seule injection protectrice ; il est très rare que nous en ayons fait deux successives avant celle de la dose mortelle ; et c'est en cela justement que nous a paru consister le phénomène que nous avons décrit, la protection très rapide (en dix minutes) de l'organisme, par une seule injection préalable d'une dose faible d'un produit toxique, contre la dose sûrement mortelle et même contre une dose supérieure à celle-ci de ce même produit. On ne met pas là en œuvre la méthode de vaccination subintrante. Cette méthode a été employée

(1) Chr. Champy et E. Gley, *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, 22 juillet 1911, p. 159.

par l'auteur qui tout récemment a peut-être le plus complètement étudié la toxicité des extraits d'organes, par D. C. Bianchi (*Pathologica*, III, n°s 59, 61, 62, 65 et 67, 1911), mais ni Ancel, Bouin et Lambert, ni Champy et Gley ne s'en sont servis.

D'autre part, il n'est pas exact de prétendre, comme le fait Briot, que les accidents provoqués par les injections d'extraits d'organes ressemblent aux symptômes de l'anaphylaxie. Il suffit, pour s'éclairer à ce sujet, si l'on n'a pas fait d'expériences personnelles sur la toxicité de ces extraits, de lire les descriptions très détaillées de Bianchi (*loc. cit.*) et de les comparer au tableau qu'a tracé Ch. Richet (1) des accidents anaphylactiques.

C'est donc d'une façon purement hypothétique que Briot pense que « l'injection d'une dose suffisante d'extrait d'organe fixe la lysine normale circulante et met à l'abri des accidents à la suite d'une deuxième injection ». Il serait d'ailleurs fort intéressant de tenter la démonstration de cette hypothèse.

Pour le moment je me contenterai d'ajouter, relativement au mécanisme de la tachyphylaxie, que j'ai des résultats expérimentaux qui montrent que ce phénomène peut être considéré, au moins en grande partie, sinon absolument, comme une protection contre l'action coagulante des extraits d'organes.

(1) Cf. en particulier son livre *L'anaphylaxie*, Paris, F. Alcan, 1911, p. 35 et suiv.

Paris. — L. Maretheux, imprimeur, 1, rue Cassette. — 9601.

Extrait des *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie.*
(Séance du 11 Novembre 1911. — T. LXXI, p. 409.)

Action des extraits d'ovaires sur la pression artérielle (1),

par Chr. Champy et E. Gley.

La détermination de l'action cardio-vasculaire des extraits d'ovaires est sujette à diverses causes d'erreurs, tenant aux conditions variables du matériel avec lequel on expérimente (ovaires débarrassés ou non de corps jaunes, ovaires de grossesse, etc.), aux altérations possibles de ce matériel pendant qu'on le prépare ou suivant le procédé de préparation, à son origine même (ovaires de différentes espèces), etc. L'objet d'étude ne fut pas toujours le même ni aux mêmes états; rien d'étonnant à ce que les résultats obtenus n'aient pas été toujours identiques. Nous avons tâché de faire le travail analytique nécessaire pour arriver à des résultats précis et constants.

Les expériences ont été faites surtout avec des ovaires de Vache, mais aussi avec des ovaires de Brebis, de Jument, de Lapine, de Truie et exceptionnellement de Chienne et de Femme. Les ovaires de femelles gravides ont été étudiés à part. Tous ces organes ont été débarrassés de leurs corps jaunes et l'action des extraits de ces derniers a été recherchée d'autre part (voy. la note qui sera publiée dans le prochain numéro des *Comptes rendus.*)

Les extraits de ces organes, ovaires ou corps jaunes, étaient préparés par broyage avec du sable; on ajoutait ensuite deux à quatre fois leur poids d'eau salée et on laissait macérer pendant trente minutes en général; puis on centrifugeait ou filtrait et c'est le liquide alors obtenu qui servait aux injections. Il suffit en général d'une dose de 5 c.c. d'une solution à 1/5 (2) injectés dans une veine, chez le Chien préalablement choloralosé, pour provoquer les réactions que nous allons résumer.

Les extraits d'ovaires de Vache, gravide ou non, déterminent une forte chute de la pression artérielle (de 5 à 9 c. de mercure), souvent, mais non toujours, suivie d'ondulations vaso-motrices très nettes qui commencent quand la pression se relève; celles-ci se produisent plus aisément avec les extraits de Vache gravide (fig. 1); si la dose est moindre, l'abaissement de la pression est moins marqué et de très courte durée. Les injections ultérieures agissent à peu près comme la première. Une injection préalable d'atropine n'empêche pas l'action des extraits d'ovaire sur la pression artérielle, comme l'ont déjà vu Busquet et Pachon (3). Cette action hypotensive est d'ailleurs

(1) La première mention, très brève d'ailleurs, de cette action est due à Ch. Livon (*Soc. de Biologie*, 29 Janv. 1898, p. 135).

(2) Nous avons rarement dépassé des doses d'extrait correspondant à 0 gr. 50-1 gr. 50 de tissu frais pour des chiens pesant de 10 à 20 kilogrammes.

(3) *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, 5 février 1910, p. 223.

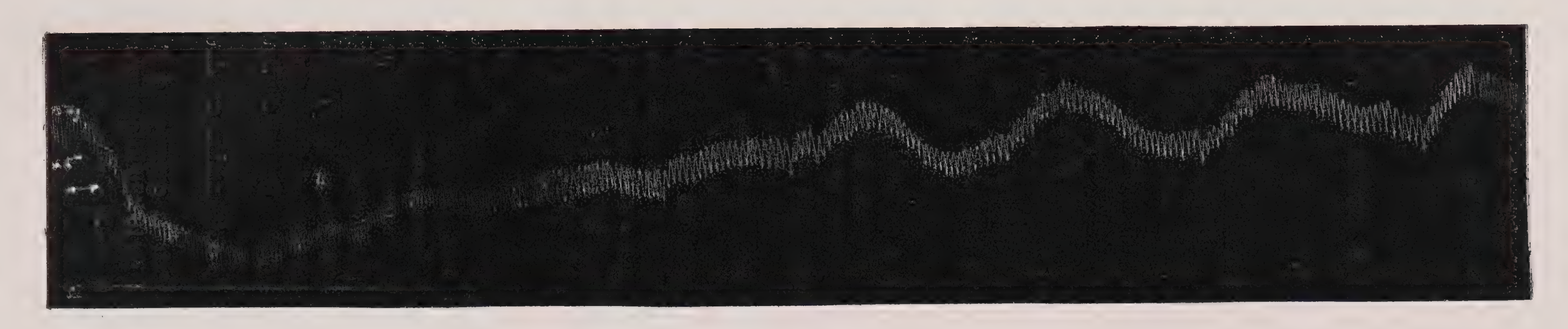


Fig. 1. — Diminution de la pression artérielle et ondulations vaso-motrices consécutives à l'injection d'extrait d'ovaires de Vache gravide, sans corps jaunes.

11 décembre 1909. Chienne bâtardée de cinq ou six ans, pesant 10 kil. 940, chloralosée. Pression dans le bout central de la carotide gauche. En +, injection. — Tracé réduit de moitié.

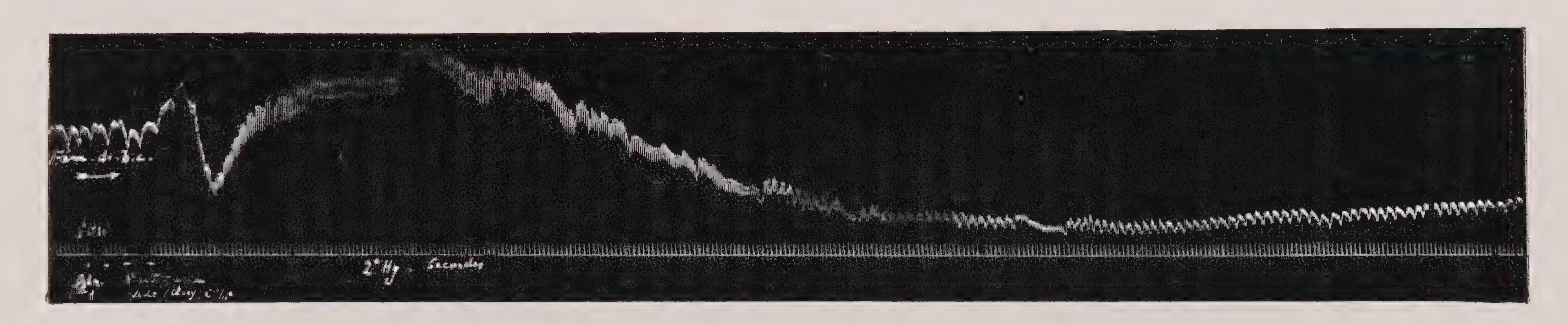


Fig. 2. — Antagonisme de l'extrait d'ovaires et de l'adrénaline.

27 mai 1911. Chien épagneul bâtardé de cinq à six ans, pesant 13 kil. 700, chloralosé. Pression dans le bout central de l'artère fémorale droite. Injection, de + à +, de 1/10 de milligr. d'adrénaline et, 5 sec. après, de 8 c. c. d'une solution au 1/10 d'extrait sec d'ovaires de Vache (extrait préparé par la méthode de Choay, dessiccation dans le vide à froid. 1 gr. de cet extrait sec correspond environ à 5 gr. de tissu frais).

puissante; elle peut en effet contrebalancer celle de l'adrénaline si la dose de cette dernière n'est pas trop forte; une injection de quelques grammes de tissu ovarien diminue considérablement l'effet vaso-constricteur de 1/10 de milligr. d'adrénaline, si elle est faite presque tout de suite après celle de ce corps, tandis que son propre effet vaso-dilatateur ne subit aucune altération (fig. 2).



Fig. 3. — Diminution de la pression artérielle et ondulations vaso-motrices consécutives, sous l'influence d'une injection d'extrait d'ovaires de Lapines.

19 juin 1911. Lapine ♀ de 2.055 grammes, morphinée (0 gr. 02 de morphine par kilogr.). Pression dans le bout central de la carotide gauche. De + en + injection.

Les extraits d'ovaires de Brebis (quatre expériences) ont été sans effet.

Les extraits d'ovaires de Jument ont été également trouvés inactifs. Ceux d'ovaires de Jument gravide ont manifesté quelque activité (abaissement de la pression de courte durée, de 2 à 4 cent.). Chose curieuse, nous avons constaté une fois une légère action (chute très brève de pression de 1 cent. 2) d'un extrait d'ovaires de fœtus de cheval.

Les extraits d'ovaires de Lapines, injectés à la lapine, provoquent une diminution de pression de 3 à 6 centimètres, avec quelquefois des irrégularités cardiaques, et suivie d'ondulations vaso-motrices (voy. fig. 3). Ces extraits ont donné les mêmes résultats, qu'ils aient été ou non débarrassés de leurs corps jaunes. — L'extrait des corps jaunes n'a pu être essayé que le lendemain du jour où il avait été préparé; il n'a alors manifesté aucune activité.

Les extraits d'ovaires de Truie sont très toxiques; ils donnent lieu à une très forte chute de la pression artérielle, de 8 à 10 centimètres de mercure, avec affaiblissement du cœur et souvent arrêt respiratoire persistant, qui entraîne conséquemment la mort (voy. fig. 4) (1).

Citons encore une expérience faite avec des ovaires de Chienne. L'extrait obtenu de deux ovaires

(1) A l'autopsie de cet animal, pratiquée tout de suite après la mort, on trouva un petit caillot dans le ventricule gauche et un volumineux caillot fibrineux dans le cœur droit et dans la veine cave supérieure.

Fig. 4. — Action de l'extrait d'ovaires de Truie, dose forte.

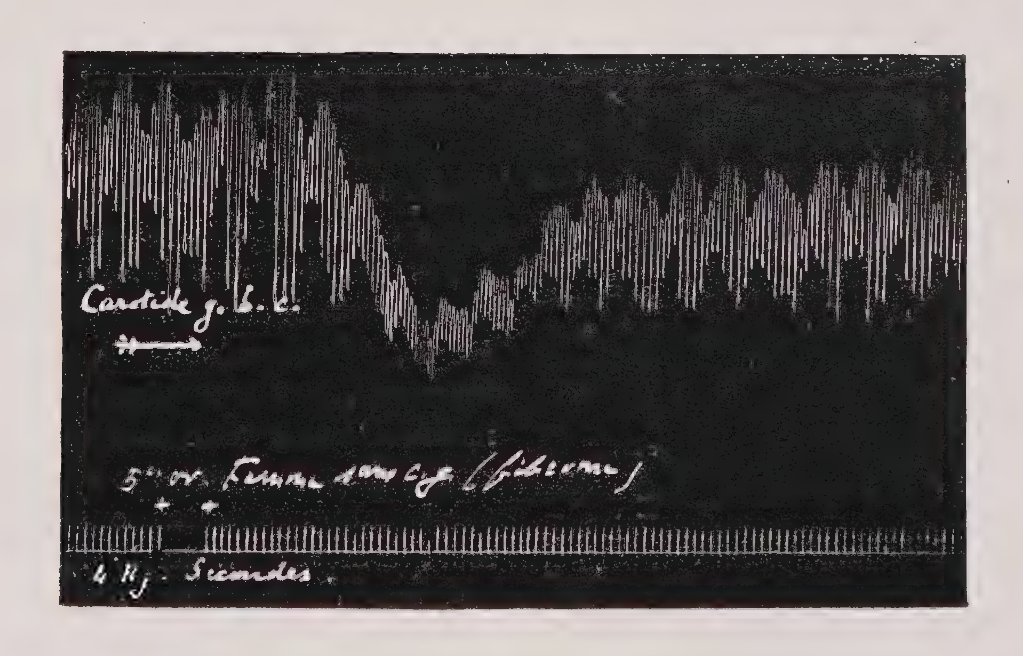


Fig. 5. — Action de l'extrait d'ovaires de Femme.

18 février 1911. Chien bull de 2 ans, 9 kilogr., chloralosé. Pression dans le bout central de l'artère carotide gauche. De + en + injection.

(du poids de 2 gr.) fut en totalité injecté à un chien de 2 ans, pesant 7 kilogr. 700 ; il se produisit une chute de pression de 2 centimètres à peine et de très courte durée.

Enfin nous avons eu l'occasion de faire une expérience aussi avec de l'extrait d'ovaires de Femme (extrait obtenu de 4 ovaires, sans corps jaunes, pesant 25 gr., provenant du service du professeur Pozzi) ; 5, puis 10 c. c. d'un extrait au tiers furent injectés à un chien ; il s'ensuivit une diminution de pression de 4 c. de mercure, mais de courte durée et sans grandes modifications cardiaques (fig. 5).

Résumé. — Les extraits d'ovaires de Vache, gravide ou non, de Truie et de Lapine, ont une action très marquée sur la pression artérielle qu'ils diminuent. Ceux de Truie sont les plus actifs. Ceux de Chienne et de Femme sont peu actifs. Ceux de Brebis et de Jument se sont montrés inefficaces, aux doses du moins auxquelles nous les avons employés, à l'exception de ceux de Jument gravide.

Paris. — L. Maretheux, imprimeur, 1, rue Cassette. — 9564.

Extrait des *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie.*
(Séance du 18 Novembre 1911. — Tome LXXI, p. 443.)

Action des extraits de corps jaunes sur la pression artérielle (1),

par Chr. Champy et E. Gley.

Nous avons indiqué dans une note précédente (11 novembre) les conditions de préparation et les doses des extraits de corps jaunes dont nous avons éprouvé l'action cardio-vasculaire. Celle-ci a été étudiée sur le chien chloralosé, comme celle des extraits d'ovaires. Voici les résultats obtenus :

Les extraits de corps jaunes périodiques de Vache ne produisent qu'une légère diminution de la pression artérielle, de 1 à 2 centimètres de mercure (2) ; une seule fois, sur neuf expériences (il s'agit ici de neuf expériences faites avec des lots différents de corps jaunes), nous avons observé un abaissement durable de 5 centimètres, avec affaiblissement de la contraction cardiaque. Au contraire, les extraits de corps jaunes de la grossesse sont très hypotenseurs et diminuent l'amplitude des contractions du cœur (3). Si la

(1) La toxicité des extraits de corps jaunes a été étudiée d'abord par M. Lambert (de Nancy) (*Soc. de Biol.*, 12 janv. 1907, p. 18). Mais cet auteur ne signale que très brièvement son action sur la pression artérielle.

(2) Dans les deux expériences, faites avec de semblables extraits, qu'il cite dans sa thèse [*Le corps jaune considéré comme glande à sécrétion interne* (*Thèse*, Lyon, 1908)], F. Villemin a noté un abaissement de pression de 4 à 8 centimètres, mais il injectait des doses beaucoup plus fortes que celles que nous avons employées, 9 grammes dans un cas et 3 grammes dans l'autre. De plus, il n'indique pas s'il s'est servi pour ces expériences de corps jaunes de Truie ou de Vache. Or, comme nous le verrons, les extraits de corps jaunes de Truie sont beaucoup plus toxiques.

(3) On voit donc que Busquet et Pachon n'avaient pas tort de dire : « L'action du corps jaune de Vache frais sur l'appareil cardio-vasculaire du chien nous apparaît donc comme très inconstante. » (*Soc. de Biol.*, 21 mai 1910, p. 875.) D'autre part, il est clair que F. Villemin (*Ibid.*, p. 874) a eu à sa disposition des extraits actifs. Pour juger la question, il faut être sûr que les corps jaunes recueillis à l'abattoir le sont par une personne qui a séparé soigneusement les ovaires de Vaches gravides des ovaires de Vaches non gravides, puisque les corps jaunes des premiers sont toujours très actifs. Cet exemple seul suffirait à montrer combien était nécessaire la différenciation que nous indiquons au début de la note précédente, p. 409.

dose est plus forte (le double environ), le cœur s'affaiblit beaucoup, la respiration s'arrête et, malgré la respiration artificielle, l'animal meurt (voy. fig. 1). Les injections ultérieures sont sans effet, l'animal s'immunise rapidement. C'est même la constatation de ce fait qui a attiré notre attention et nous a conduits à la notion de la tachyphylaxie (1). La protection contre l'action toxique des extraits de corps jaunes de grossesse a été observée à la suite de l'injection d'extraits de corps jaunes périodiques.

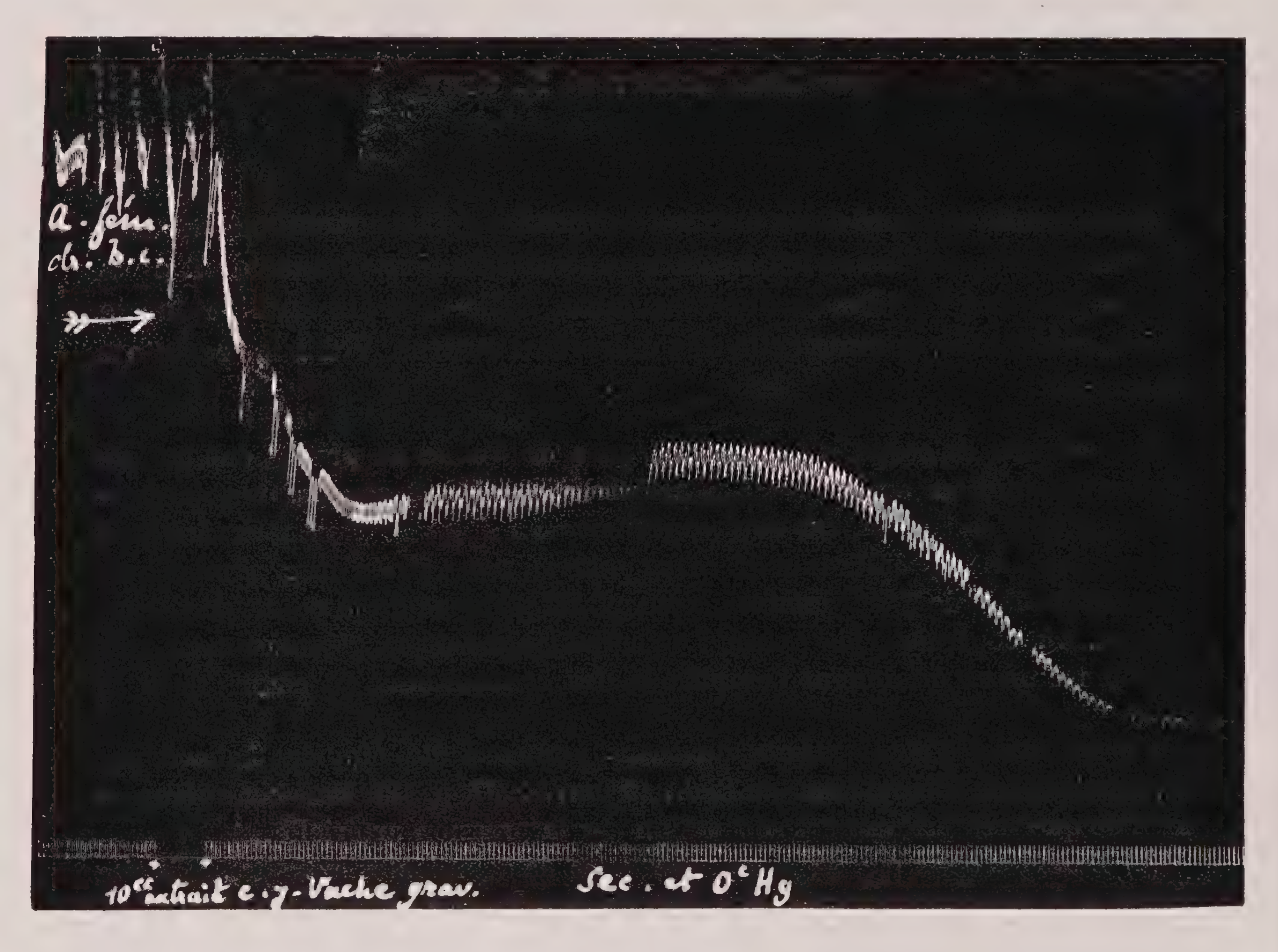


Fig. 1. — Chute de la pression artérielle, affaiblissement du cœur et arrêt passager de la respiration sous l'influence d'une dose forte d'extrait de corps jaune de Vache gravide.

9 novembre 1910. Vieille chienne de 13 kilogr., chloralosée. Pression dans le bout central de l'artère fémorale droite. De + à + injection.

N. B. — La ligne des secondes (qui est en même temps celle du zéro du manomètre) avance de 5 millimètres sur le tracé de la pression.

Les extraits de corps jaunes de Brebis se sont montrés inactifs. Peut-être la dose employée a-t-elle été trop faible. Les corps jaunes de Brebis gravides ont donné des extraits actifs (employés naturellement aux mêmes doses que les précédents) ; dans un cas, l'abaissement de la pression artérielle a même

(1) Voy. Chr. Champy et E. Gley. *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, 22 juillet 1911, p. 159.

été de 9 centimètres de mercure et le cœur battait très faiblement (voy. fig. 2).

L'extrait de corps jaunes de Jument gravide s'est montré légèrement hypotenseur. Avec l'extrait de corps jaunes du même animal non gravide, nous n'avons eu l'occasion de faire qu'une seule expérience; le résultat en fut négatif; mais il se peut que l'animal d'expérience ait été immunisé par des injections d'autres corps jaunes qu'il avait antérieurement reçues (corps jaunes de Vache et de Jument gravide).

Les extraits de corps jaunes périodiques de Truie déterminent des phénomènes analogues à ceux que produisent les extraits d'ovaires du même animal;

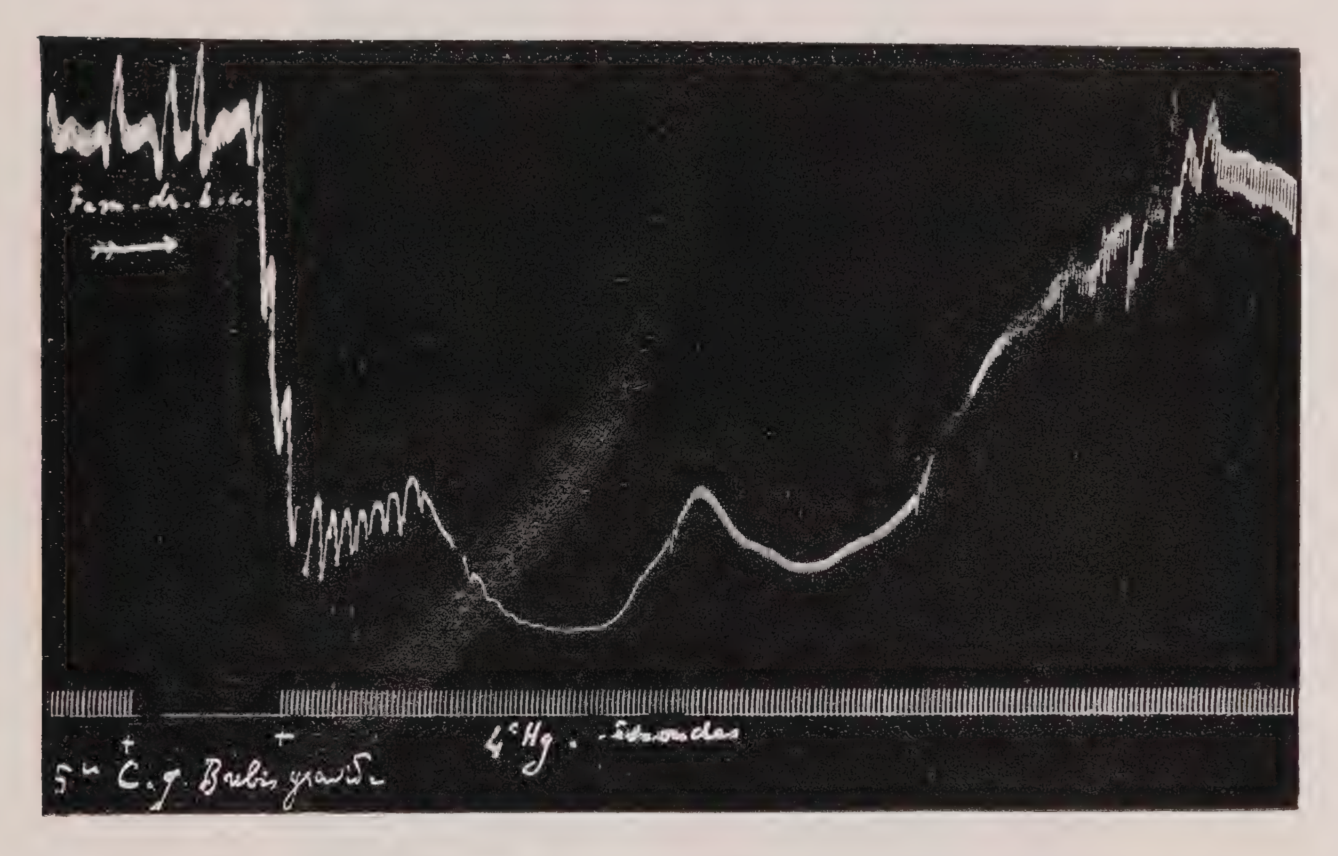


Fig. 2. — Action de l'extrait de corps jaunes de Brebis gravide.

17 novembre 1910. Chien de deux ans, 14 kilogr. 700, chloralosé. Pression dans le bout central (b. c.) de l'artère fémorale droite (Fém. dr.). De + en +, injection.

On remarquera, sur ce tracé, outre la chute de pression et l'affaiblissement des contractions cardiaques, le ralentissement du cœur.

avec les doses employées cependant, nous n'avons pas observé l'arrêt de la respiration; pendant l'abaissement de la pression artérielle, il y a une phase de ralentissement du cœur (1). Les injections ultérieures ne déterminent plus l'effet cardio-vasculaire de la première (immunisation rapide).

Outre toutes ces recherches, nous en avons encore fait quelques autres, consacrées à l'étude séparée de l'action des *corpora albicantia* (corps jaunes régressés) de Vache et de Truie et à celle du liquide folliculaire de Vache (gravide ou non gravide) et de Truie.

(1) Nous avons observé encore ce ralentissement avec le corps jaune de Brebis gravide (voy. la fig. 2).

L'extrait des *corpora albicantia* s'est montré doué de la même activité que l'extrait de corps jaune périodique. Celui de Truie est beaucoup plus actif que celui de Vache (voy. fig. 3). Une première injection d'extrait provenant de la Truie peut agir contre l'effet d'une injection ultérieure (1). Nous avons vu

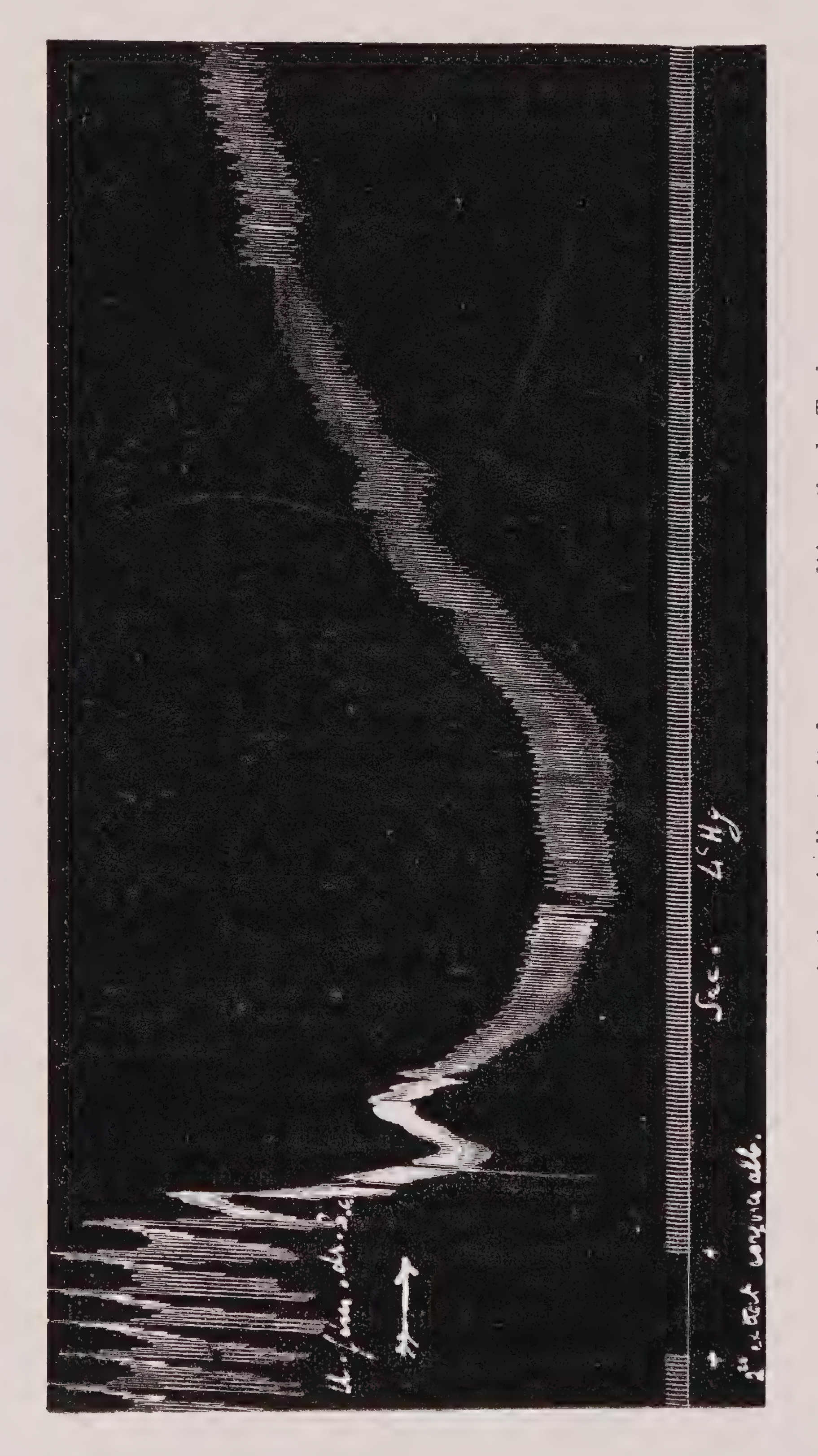


Fig. 3. — Action de l'extrait de *corpora albicantia* de Truie.

28 octobre 1910. Chien des rues de quatre à cinq ans, du poids de 13 kilogrammes, chloralosé. Pression dans le bout central de l'artère fémorale droite. De + à +, injection.

(1) Il est bon d'ajouter que, dans l'expérience où nous avons observé ce fait, l'animal avait reçu aussi une injection d'extrait de corps jaunes à la période d'état.

aussi une injection antérieure d'extrait de corps jaunes de Brebis empêcher l'action de l'extrait des *corpora albicantia* de Truie. — Quant au liquide folliculaire de Vache ou de Truie, à la dose de 5 centimètres cubes en nature, il s'est trouvé inactif.

RÉSUMÉ. — Les extraits de corps jaunes périodiques de Vache sont peu actifs. Des extraits commerciaux, très bien préparés par dessiccation dans le vide à froid, n'ont eu aucun effet sur la circulation. Il faut donc admettre que le peu de substance active qui existe dans le tissu frais disparaît par la dessiccation. On sait d'ailleurs (Champy et Gley) que les préparations de corps jaunes perdent très rapidement leur toxicité. Les extraits de corps jaunes de Vache gravide sont très actifs ; préparés par dessiccation dans le vide à froid, ils conservent leur activité. De là encore une différence entre les corps jaunes périodiques et ceux de la grossesse. Les extraits de corps jaunes de Brebis gravide sont également actifs. Ceux de Jument le sont moins. Les extraits de corps jaunes de Truie sont les plus actifs.

Paris. — L. MARETHEUX, imprimeur, 1, rue Cassette. — 9601.

Extrait des *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie.*
(Séance du 18 Novembre 1911. — T. LXXI, p. 430.)

La tachyphylaxie croisée,

par Chr. Champy et E. Gley.

Nous avons constaté, comme MM. Ancel, Bouin et Lambert (1), que l'on peut provoquer le phénomène de tachyphylaxie pour un extrait d'organe donné avec l'extrait d'un autre organe, et *vice versa*; c'est ce que nous appelons la *tachyphylaxie croisée* (2). Nous avons employé les couples suivants : extrait testiculaire de porc et extrait de thymus de lapin; extrait testiculaire de porc et extrait thyroïdien de mouton ou de bœuf. On a vu que les auteurs précités ont encore employé d'autres extraits. Il s'agit donc là d'un phénomène général, ainsi qu'ils l'ont dit (3).

Le type des expériences est celui-ci : un lapin (4) qui a reçu une dose non toxique d'extrait testiculaire reçoit, dix ou quinze minutes après,

(1) *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, 12 novembre 1911, p. 415.

(2) Dans notre note du 22 juillet dernier (*Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, LXXI, p. 159), nous avons déjà cité des faits d'immunisation contre un extrait de corps jaune par des corps jaunes d'une autre espèce animale.

(3) Cette donnée a d'ailleurs été déjà reconnue. Dans un très intéressant travail et riche en détails, D. C. Bianchi [*Sull' azione reciproca degli estratti dei diversi organi* (*Pathologica*, III, n° 65, p. 344; 15 juillet 1911)] a montré que les extraits de capsules surrénales et ceux d'hypophyse protègent réciproquement les animaux auxquels on en injecte de petites doses contre l'effet de la dose mortelle de l'un ou de l'autre ; par contre, les animaux ainsi préparés ne supportent pas toujours des doses toxiques d'extrait de poumon ou de glandes lymphatiques. Cette immunisation se produit très rapidement et disparaît vite (en 24-36 heures). — Lors de la publication de notre première note sur le phénomène de tachyphylaxie (*Soc. de Biol.*, 22 juillet 1911, p. 159), les recherches de Bianchi n'étaient pas encore venues à notre connaissance.

(4) Nous rappelons que toutes nos expériences ont été faites sur le lapin.

la dose toxique d'extrait thyroïdien; il ne se produit aucun accident. Et réciproquement.

Une réserve est à faire. Si la dose d'extrait injectée après l'injection tachyphylactisante est hypertoxique, il arrive que l'animal ne résiste pas à cette dose trop forte; l'immunisation rapide, la tachyphylaxie, n'est, dans ce cas, pas assez solide. C'est ce que nous avons vu, par exemple, avec une dose hypertoxique d'extrait testiculaire (0 gr. 25 d'extrait sec de testicule de porc par kilogramme); l'animal a succombé, malgré l'injection préalable et d'habitude protectrice d'extrait thyroïdien.

D'ailleurs, le même fait peut s'observer dans la tachyphylaxie simple, non croisée. Ainsi l'injection d'une faible dose d'extrait de thymus ne protège pas contre la dose hypertoxique; elle ne protège que contre la dose minima mortelle de cet extrait. Il est vrai de dire que l'extrait de thymus est particulièrement toxique.

Ces faits nous paraissent devoir être rapprochés de cette autre observation, à savoir, que l'immunisation obtenue dans ces expériences, si elle survient rapidement, ne dure pas longtemps; c'est ce que viennent d'annoncer MM. Ancel, Bouin et Lambert (*loc. cit.*), et c'est aussi ce que nous avons constaté avec les extraits de corps jaunes comme avec les autres extraits dont nous nous sommes servis; nous avons vu, par exemple, l'immunisation produite par l'extrait thyroïdien durer à peine vingt-quatre heures. Mais ce fait n'avait pas échappé à Bianchi, qui le constata (*loc. cit.*, III, n° 57, p. 176; 15 avril 1911) dès ses premières recherches sur l'action toxique des extraits d'organes (toxicité des extraits de poumon) et qui les retrouva avec les extraits d' « organes lymphatiques » (ganglions lymphatiques, thymus) (*loc. cit.*, III, n° 61, p. 223, 15 mai 1911) et avec ceux de surrénales et d'hypophyse (voy. ci-dessus). Les résultats des expérimentateurs nancéens et les nôtres confirment donc absolument ceux de Bianchi. On savait déjà, d'ailleurs, que l'immunisation que peut déterminer si rapidement une injection de peptone (expériences de Gley et Lebas, 1897) est de peu de durée.

Paris. — L. Maretheux, imprimeur, 1, rue Cassette. — 9601.

Extrait des *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*.
(Séance du 9 Décembre 1911. — T. LXXI, p. 584.)

Action *in vitro* du sérum sanguin sur la toxicité des extraits d'organes,

par E. Gley.

Le sérum sanguin mis en contact avec des extraits d'organes fait perdre à ceux-ci leur toxicité (1).

Mes expériences ont été faites sur des lapins pesant tous plus de 2 kilos. Les extraits employés furent l'extrait de testicule de porc et l'extrait thyroïdien de bœuf. Le sérum provenait du sang de lapins normaux préalablement tachyphylactisés. J'avais d'abord cherché si le sérum de ces derniers empêcherait l'action toxique de l'extrait tachyphylactisant. Il en fut ainsi; mais je reconnus en même temps que le sérum de lapin normal a la même action.

On mélange à la dose toxique de l'extrait d'organe que l'on doit injecter 5 ou 10 c.c. de sérum de lapin, recueilli aseptiquement, et on porte le mélange à la température de 40 degrés. On laisse à cette température pendant une heure ou pendant trente minutes.

(1) Cf. les intéressantes constatations de L. Blaizot sur la même action du plasma oxalaté chauffé à 56 degrés et recalcifié (*Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, 2 décembre 1911, p. 534). H. Dold (*Weitere Unters. über die wässrigen Organextraktgifte und die entgiftende Wirkung frischen Serums* [*D.med.Wochens.*, XXXVII, 1644-1647; 7 septembre 1911]) avait déjà vu que le sérum sanguin d'un animal d'une espèce donnée empêche l'action toxique des extraits organiques d'animaux de même espèce, quand le mélange sérum-extrait a été porté à 37 degrés pendant une ou deux heures; les sérums hétérogènes auraient une action inconstante. Il y a donc lieu d'insister sur ce fait que mes expériences ont été réalisées sur le lapin avec de l'extrait testiculaire de porc et du sérum de lapin. L'observation de Dold, relative à la plus grande efficacité des sérums homogènes, n'en est pas moins à retenir et peut être d'un grand intérêt théorique.

Injectons dans une veine les mélanges laissés seulement pendant une demi-heure ; les animaux meurent dans les délais ordinaires et avec tous les accidents habituels. Au contraire, ceux qui reçoivent le mélange porté à 40 degrés pendant une heure survivent ; ils ne présentent même pas de troubles, quelques-uns exceptés, qui ont eu, immédiatement après l'injection, une défécation abondante et un peu d'abattement. Deux animaux, cependant, injectés dans les mêmes conditions, ont succombé. Il faut évidemment, dans ces expériences, comme dans toutes les expériences de toxicité, compter avec des variations individuelles de résistance.

L'injection d'un mélange de sérum et d'extrait toxique, dans les mêmes proportions que ci-dessus, mais non préalablement porté à la température de 40°, ne modifie pas la toxicité de l'extrait.

Des expériences comparatives sur l'action du sérum de lapin normal ou de lapin immunisé contre les effets toxiques des extraits d'organes employés n'ont pas montré de différences entre ces sérums.

Je poursuis des recherches sur les conditions de cette action antitoxique du sérum sanguin par rapport aux extraits d'organes.

Paris. — L. Maretheux, imp., 1, rue Cassette. — 9732.

Extrait des *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie.*
(Séance du 6 Janvier 1912. — T. LXXII, p. 7.)

Toxicité des extraits d'organes et incoagulabilité du sang,

par E. Gley.

L'action coagulante, *in vivo*, des extraits d'organes est bien connue depuis les expériences de P. Foà et P. Pellacani (1). A la suite des recherches récentes sur l'immunisation rapide produite par une ou plusieurs injections de petites doses de ces extraits, on pouvait se demander si le phénomène de tachyphylaxie ne dépend pas d'une action empêchante de la coagulation (2).

Il semble qu'un moyen très simple de s'assurer de la réalité de ce mécanisme soit de rendre incoagulable le sang des animaux sur lesquels doit être ensuite éprouvée la toxicité des extraits étudiés; conformément à l'hypothèse, cette toxicité sera supprimée ou, du moins, suivant les cas, considérablement diminuée.

Dans une première série d'expériences sur le lapin, j'avais constaté que les choses se passent bien ainsi. Ces animaux recevaient, par injection intra-veineuse, une macération aqueuse de têtes de sangsues contenant l'extrait de cinq à sept têtes de sangsues (lapins de plus de 2 kilogrammes); on leur injectait ensuite une dose mortelle d'extrait testiculaire de porc ou d'extrait de thymus (thymus de lapin). La plupart des animaux ont survécu plusieurs heures, tandis que les témoins succombaient en une ou deux minutes, à la suite de l'injection d'une égale quantité du même extrait; deux cependant sont morts, mais il avait été constaté que, dans un cas, la coagulabilité du sang avait peu

(1) *Archivio delle sc. med.*, VII, 1883 et *Arch. italiennes de Biol.*, IV, 56-63; 1883.

(2) Cf E. Gley. *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, 18 novembre 1911, p. 452.

diminué sous l'influence de l'extrait de sangsues et, dans l'autre cas, que le sang était resté coagulable. Une seule fois, un animal succomba, quoique son sang fût devenu incoagulable.

Quand je pris connaissance des importantes recherches de D. C. Bianchi sur l'action des extraits d'organes (1), je vis que l'auteur avait déjà fait cette même expérience (2), mais qu'il en avait obtenu un résultat tout différent, d'où il avait conclu que « la mort des animaux ne doit pas être attribuée exclusivement, et d'une manière principale, à l'action coagulante éventuelle des extraits... Si, par des injections d'extrait de têtes de sangsues fraîchement préparé et à action anticoagulante contrôlée, on rend incoagulable le sang de plusieurs lapins, l'injection intra-veineuse de fortes doses d'extrait de thymus ou de pancréas d'Aselli de ces animaux provoque leur mort dans le même temps et avec les mêmes phénomènes que celle des animaux témoins, sans qu'à l'autopsie on trouve de caillots dans les vaisseaux de la petite et de la grande circulation, ni dans le cœur ».

J'ai alors fait une nouvelle série d'expériences dans laquelle j'ai employé, pour éviter divers inconvénients des macérations de têtes de sangsues, de l'hirudine du commerce (marque Schuchardt, de Görlitz). Sur cinq lapins, pesant de 2 à 3 kilogrammes, et ayant reçu préalablement de 0 gr. 03 à 0 gr. 10 d'hirudine, on a injecté des doses d'extrait testiculaire de porc (extrait sec de Choay), variant de 0 gr. 05 à 0 gr. 20 par kilogramme (la dose de 0 gr. 05 est sûrement mortelle, les autres sont hypertoxiques); un seul de ces animaux est mort en une minute trente secondes, mais son sang était encore coagulable (c'était un lapin de 2.645 grammes qui n'avait reçu que 0 gr. 05 d'hirudine); tous les autres ont survécu. Quatre lapins hirudinés ont résisté tous les quatre à une dose sûrement mortelle (0 gr. 05 ou 0 gr. 10 par kilogramme) d'extrait frais de thymus de lapin. Par contre, quatre lapins hirudinés, après avoir reçu 0 gr. 30 à 0 gr. 35 par kilogramme d'extrait sec de thyroïdes de bœuf, sont morts en quatre, neuf et treize minutes; un seul a survécu soixante heures.

On voit donc que l'hirudine préserve presque sûrement les lapins contre l'action toxique des extraits de testicules ou de thymus (3).

(1). Cf Chr. Champy et E. Gley. La tachyphylaxie croisée. *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, 18 novembre 1911, t. LXXI, p. 430.

(2) D. C. Bianchi. La tossicità degli estratti di organi linfatici. *Pathologica*, III, n° 61, p. 223; 15 mai 1911.

(3) Bianchi, qui n'a pas réussi à préserver d'animaux contre l'action toxique des extraits d'organes lymphatiques au moyen de l'hirudine (voy. ci-dessus), a lui-même vu des cas où cette substance a protégé contre l'extrait pulmonaire; du moins il rapporte une observation très nette à cet égard (*loc. cit.*, III, n° 65, p. 344, 15 juillet 1911).

L'animal qui n'a pas résisté à l'extrait testiculaire avait encore son sang coagulable. Il se peut cependant que l'hirudine ne protège pas ou protège mal contre les doses hypertoxiques; c'est ce que j'avais vu déjà pour l'extrait de têtes de sangsues, et c'est ce qui explique peut-être les résultats obtenus par Bianchi, qui dit avoir employé pour ces expériences « de fortes doses ». J'ai déjà eu l'occasion de faire observer (1) que l'immunisation même contre un extrait organique, obtenue par une première injection d'une faible dose de cet extrait, n'est pas absolue, en ce sens que l'animal ne se montre souvent pas immunisé contre une dose hypertoxique de l'extrait. D'autre part, il importe de remarquer que, comme le montrent mes expériences négatives avec l'extrait thyroïdien, l'hirudine peut ne pas protéger contre tous les extraits d'organes ; à la vérité, dans cette dernière série d'expériences, un des quatre animaux a survécu soixante heures et, sur un autre (celui qui est mort en quatre minutes), le sang était resté coagulable ; mais les deux autres sont morts, quoique leur sang fût devenu parfaitement incoagulable. Et ces cas de mort, observés malgré l'incoagulabilité du sang, et le fait que l'hirudine ne s'opposerait pas à l'action de tous les extraits d'organes indistinctement, donnent à penser, avec Bianchi (2), que la toxicité de ces extraits ne tient peut-être pas complètement à leur action coagulante ; du moins en est-il dont la toxicité paraît dépendre aussi d'un autre facteur. J'aurai l'occasion de revenir sur ces questions.

(1) Chr. Champy et E. Gley. *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, 18 novembre 1911, p. 430.

(2) D. C. Bianchi. Sull'azione reciproca degli estratti dei diversi organi. *Pathologica*, III, n° 65, p. 344, 15 juillet 1911.

Paris — L. Maretheux, imprimeur, 1, rue Cassette. — 9885.

Extret dels Arxivs de l'Institut de Ciencies (*Any II, Numero II, Barcelona*, 1912).

LES PHÉNOMÈNES DE TACHYPHYLAXIE

ET

LEUR SIGNIFICATION PRÉSENTE

Par **E. GLEY**,

Professeur au Collège de France, Membre de l'Académie de Médecine.

J'étudie depuis quelque temps des phénomènes que nous avons décrits, mon collaborateur Chr. Champy et moi, sous le nom générique de *tachyphylaxie* (de ταχύς, rapide, et φύλαξις, protection)[1]. Nous les avions remarqués pour la première fois en 1909-1910 au cours de recherches sur l'action cardio-vasculaire des extraits aqueux de corps jaunes[2] ; nous avions constaté que, si l'injection intra-veineuse d'une dose efficace de cet extrait, sur le chien, détermine un certain abaissement de la pression artérielle, une nouvelle injection de la même dose, faite quelques minutes après la première, se montre inefficace. Il y avait accoutumance ou immunisation rapide de l'organisme. Et c'est le même phénomène que l'on peut observer aussi quand on détermine la toxicité générale des extraits de corps jaunes sur le lapin.

Le fait est facile à voir et s'obtient d'ailleurs avec beaucoup d'extraits d'organes. Il n'est donc pas étonnant qu'il ait été noté avant nous. En raison de son intérêt biologique, il méritait d'être étudié systématiquement pour lui-même et que l'on recherchât sa signification exacte.

I

De 1908 à 1910, il a été publié en Allemagne une serie de travaux sur la toxicité des extraits de placenta, travaux entrepris particulièrement

1. Chr. Champy et E. Gley : Sur la toxicité des extraits de corps jaune. Immunisation rapide consécutive à l'injection de petites doses de ces extraits (*tachyphylaxie*) (*C. R. de la Soc. de Biol.*, LXXI, p. 159, 22 juillet 1911).

2. Voy. Chr. Champy et E. Gley : Action des extraits de corps jaunes sur la pression artérielle (*C. R. de la Soc. de Biol.*, LXXI, p. 443, 18 novembre 1911).

pour élucider la théorie placentaire de l'éclampsie. Au cours de ces recherches, plusieurs expérimentateurs, et spécialement F. Schenk[1], ont vu que des injections intraveineuses successives de petites quantités de cet extrait ne produisent pas les effets toxiques d'une dose plus forte, mortelle d'emblée (convulsions et coagulations sanguines dans les cavités droites du cœur et dans les gros vaisseaux) ; et Schenk a considéré ce fait comme étant la preuve d'une immunité conférée par les premières injections. On trouve un exposé général de la question de la toxicité du placenta dans une excellente étude de H. Guggisberg[2].

Dans un travail sur la toxicité des extraits pulmonaires, H. Roger a signalé le même fait[3]. Voici ce qu'il écrit à ce sujet : « Les effets nocifs, si intenses et si rapides, sont complètement supprimés quand l'animal a reçu au préalable une dose minime d'extrait dilué. L'effet coagulant est également aboli. Et, sans modifier ni la coagulabilité du sang ni la pression, on peut introduire des doses considérables, bien supérieures à celles qui tuent un animal non préparé » (*loc. cit.*, p. 54). Et il ajoute : « Des recherches antérieures m'ont permis de reconnaître que l'accoutumance aux extraits organiques, ou du moins à certains d'entre eux, se produit très rapidement, en quelques minutes » (*loc. cit.*, p. 54). Après la publication de notre première note, Roger, dans un article de la *Presse médicale*[4], a repris la question et rappelé qu'il avait, il y a quelques années, observé que la macération aqueuse d'intestin grêle de lapin fait baisser la pression artérielle de cet animal, mais qu'une seconde injection de la même macération, faite dix minutes après la première, ne produit plus cet effet[5] ; puis il expose le résultat général de ses expériences avec l'extrait pulmonaire, duquel il ressort qu'une première injection d'un extrait dilué préserve contre les effets d'une dose, injectée dix minutes plus tard, supérieure plusieurs fois à la dose mortelle. Comme le sang d'un animal ainsi immunisé, injecté dans les veines d'un autre animal, n'augmente pas la résistance de ce dernier et comme, d'autre part, le sang défibriné d'un animal normal, mélangé à

1. F. Schenk : Ueber Besonderheiten der Giftwirkung des menschlichen Placentasaftes beim Kaninchen (*Zentralbl. für Gynäkologie*, 23 octobre 1909).

2. H. Guggisberg : Experimentelle Untersuchungen über die Toxikologie der Placenta (*Zeitschrift für Gebürtsh. und Gynäkol.*, LXVII, 1, 1910).

3. H. Roger : Toxicité des extraits pulmonaires (*Arch. de médecine expérimentale et d'anatomie pathologique,* XXIII, p. 37-63, janvier 1911).

4. H. Roger : L'accoutumance rapide de l'économie à l'action de quelques poisons et notamment à l'action toxique des extraits organiques (*La Presse médicale*, 6 septembre 1911, p. 713).

5. H. Roger et O. Josué : Action de l'extrait d'intestin sur la pression artérielle (*C. R. de la Soc. de Biol.*, LVIII, p. 371, 24 février 1906)

l'extrait de poumons, fait perdre à celui-ci sa toxicité aussi bien que le sang d'un animal préalablement immunisé, Roger conclut que le fait en question est plutôt un phénomène d'accoutumance que d'immunisation ; on pourrait par suite, dit-il, le dénommer *tachysynéthie* (de ταχύς, rapide, et συνήθεια, accoutumance). — Je ferai tout de suite remarquer à ce propos que l'étude du mécanisme de la tachyphylaxie n'est pas assez avancée pour que l'on puisse dès maintenant décider de la nature de ce mécanisme ; puisqu'il en est ainsi, n'est-il pas préférable de se servir du terme proposé d'abord par Champy et Gley, qui est d'ailleurs plus clair et qui indique simplement le fait de la protection contre une action toxique ?

Le travail le plus étendu qui ait été publié sur la toxicité des extraits d'organes est celui du Dr Cesa Bianchi, qui a étudié successivement l'action des extraits aqueux de poumons, des organes lymphatiques (ganglions, rate, thymus), de capsules surrénales, d'hypophyse et de glande thyroïde[1] ; dans son premier mémoire, du 15 avril 1911, il a parfaitement déterminé une condition dans laquelle apparaît l'augmentation de résistance à l'action toxique de ces extraits ; on ne peut immuniser suivant les méthodes habituelles ; pour que l'immunisation soit réalisée, il est nécessaire que la quantité injectée en premier lieu soit inférieure à la dose minima mortelle et que les injections successives ne soient pratiquées qu'après la disparition des plus légers troubles qui se seraient produits ; à la suite de trois ou quatre injections subintrantes on arrive, d'après Bianchi, à injecter huit ou dix doses mortelles. Bianchi a donc le mérite d'avoir le premier généralisé le fait incidemment signalé pour l'extrait de placenta et, par Roger et Josué, pour l'action hypotensive de l'extrait d'intestin grêle. Il a soin d'indiquer toujours la provenance des extraits dont il se sert ; c'est ainsi qu'il constate que les extraits de pancréas et de rate de lapin ne sont pas toxiques pour le lapin, tandis que ceux de rate de chien sont toxiques ; que les extraits de foie de lapin, de cobaye et de chien, ceux de rein de lapin et de cobaye et enfin ceux de cœur des mêmes animaux sont inactifs sur le lapin ; que ceux de cerveau de lapin sont inactifs sur le cobaye. Il a montré, d'autre part[2], que l'immunité contre un extrait organique donné peut être obtenue par des injections subintrantes de

1. D. Cesa Bianchi : Ricerche sull' azione tossica di alcuni organi (*Pathologica*, III, n° 59, p. 176, 15 avril 1911 ; n° 61, p. 223, 15 mai 1911 ; n° 62, p. 257, 1er juin 1911 ; n° 65, p. 344, 15 juillet 1911 et n° 69, p. 452, 15 septembre 1911).

2. D. Cesa Bianchi : Ricerche sull' azione tossica di alcuni organi. IV. Sull' azione reciproca degli estratti dei diversi organi (*Path.*, III, n° 65, 344, 15 juillet 1911).

l'extrait d'un autre organe ; ce résultat cependant ne s'observerait pas indifféremment avec tous les extraits organiques ; alors qu'il l'a vu se produire avec les extraits de capsules surrénales et avec ceux d'hypophyse, il a vu que des animaux traités préalablement par ces mêmes extraits ne résistent pas à coup sûr à l'injection d'une dose mortelle d'extrait de poumons ou de glandes lymphatiques.

C'est cette même année dernière que Ancel, Bouin et Lambert (de Nancy) ont commencé de publier les résultats d'expériences qu'ils avaient entreprises depuis longtemps déjà[1]. Ces auteurs ont étudié sur le lapin la toxicité d'un grand nombre d'extraits d'organes, thyroïde, testicule, corps jaune, foie, rate, pancréas, rein, muscle, nerf, cerveau, intestin, hypophyse ; ils n'indiquent que très rarement la provenance des organes qu'ils ont employés, et on a vu plus haut, par diverses expériences de Bianchi, que ce détail n'est pas sans importance ; ils ont constaté qu'une première injection de l'un de ces extraits dilués protège en quelques minutes contre une dose hypertoxique du même extrait ou d'un autre extrait quelconque ; c'est à ce dernier phénomène d'ailleurs déjà décrit par Bianchi quelques mois auparavant, comme je l'ai dit tout à l'heure, que nous avons donné, Champy et moi, qui l'avions observé de notre côté, le nom de *tachyphylaxie croisée*[2]. Ce phénomène d'immunisation rapide, Ancel, Bouin et Lambert l'ont appelé *skeptophylaxie* (de σκηπτός, foudre, et φύλαξις, protection). — Je ferai observer que ce mot n'est pas très bien formé et qu'il n'est pas très exact ; protection-foudre n'a pas de sens, mais, comme il n'y a pas en grec d'adjectif correspondant au substantif σκηπτός, force a bien été aux auteurs de forger un mot avec ce substantif ; d'autre part, on ne peut dire qu'un phénomène qui met en général une dizaine de minutes à se produire soit un phénomène foudroyant ; c'est une réaction rapide, mais non instantanée. Pour ces raisons, il me semble préférable d'user du terme de tachyphylaxie, plus exact, qui a été employé le premier pour désigner ces phénomènes (note de Champy et Gley du 22 juillet 1911)

1. Lambert, Ancel et Bouin : Sur la skeptophylaxie (*C. R. de la Soc. de Biol.*, LXXI, p. 350, 28 octobre 1911) ; — Ancel, Bouin et Lambert : Sur la skeptophylaxie. La skeptophylaxie n'est pas un phénomène d'immunisation spécifique (*Ibid.*, p. 415, 11 novembre 1911) ; — Bouin, Lambert et Ancel : Toxicité des extraits d'organe et skeptophylaxie (*Ibid.*, p. 557, 2 décembre 1911) ; — Lambert, Bouin et Ancel : Skeptophylaxie par substances inertes (*Ibid.*, p. 720, 23 décembre 1911) ; — Bouin, Ancel et Lambert : Phénomènes produits par la transfusion du sang des animaux skeptophylaxiés (*Ibid.*, LXXII, p. 9, 6 janvier 1912).

2. Chr. Champy et E. Gley : La tachyphylaxie croisée (*C. R. de la Soc. de Biol.*, LXXI, p. 430, 18 novembre 1911).

et qui dans la nomenclature biologique et médicale a des congénères (tachycardie, tachygenèse, tachypnée, etc.). — Ancel, Bouin et Lambert ont encore fait cette constatation intéressante (*loc. cit.*, 28 octobre 1911), à savoir que l'action tachyphylactisante peut être réalisée non seulement par injection intra-veineuse, mais aussi par injection intra-péritonéale, mais ils n'ont pu l'obtenir par la voie sous-cutanée.

II

Le fait est donc bien établi ; il peut se produire dans l'organisme très rapidement, en quelques minutes, un état d'immunité contre l'action toxique des extraits d'organes ; pour que la résistance à une dose plusieurs fois mortelle de l'un de ces extraits se développe, il est nécessaire de pratiquer successivement plusieurs injections immunisantes.

Cette résistance, si vite réalisée, ne dure pas longtemps. D'après les expériences de Bianchi, elle ne se prolonge pas au delà de quarante-huit heures ; d'après celles de Champy et Gley, comme d'après celles de Ancel, Bouin et Lambert, elle ne dure pas plus de vingt-quatre heures. C'est là de toutes façons une réaction rapide.

Est-ce la seule réaction de ce genre que l'on connaisse dans l'organisme ? Les physiologistes savent qu'une première injection de peptone protège le chien qui l'a reçue contre l'action anticoagulante d'une seconde injection. C'est Schmidt-Mülheim qui a le premier signalé ce fait[1] ; il n'a d'ailleurs publié qu'une seule expérience dans laquelle, une heure après une première injection anticoagulante, la coagulabilité du sang étant redevenue normale, une seconde injection s'est montrée inefficace. G. Fano[2], Grosjean[3], puis Contejean[4], ont également observé ce phénomène, mais sans l'étudier davantage, de telle sorte que l'on admettait sans preuves suffisantes qu'une première injection de peptone immunise pour vingt-quatre heures contre des injections subséquentes. En réalité, le moment précis et la durée réelle de l'immunité, pour les diverses doses efficaces de peptone, n'avaient pas été déterminés par

1. A. Schmidt-Mülheim : Beiträge zur Kenntniss des Peptons und seiner physiologischen Bedeutung (*Arch. für Physiologie*, 1880, p. 33-56).

2. G. Fano : De la substance qui empêche la coagulation du sang et de la lymphe lorsqu'ils contiennent de la peptone (*Arch. italiennes de Biologie*, II, p. 146, 1882).

3. Grosjean : Recherches sur l'action physiologique de la propeptone et de la peptone (*Mém. de l'Acad. royale de Belgique*, XLVI, avril 1892).

4. Ch. Contejean : Recherches sur les injections intraveineuses de peptone et leur influence sur la coagulation du sang chez le chien (*Arch. de physiol.*, 5e série, VII, p. 45, 1895).

une série d'expériences convenables et on n'avait pas non plus recherché d'une façon systématique si des doses inefficaces protègent néanmoins, et pour combien de temps, contre des doses efficaces et contre quelles doses. C'est ce travail que j'ai fait avec un de mes élèves en 1896[1]; il en est résulté, entre autres données, que la durée de l'immunité varie suivant la quantité de peptone injectée, c'est-à-dire suivant l'intensité de l'effet déterminé par cette injection ; nous avons vu que l'immunité absolue persiste, après le retour à la coagubilité normale, environ :

15 minutes	pour une	dose de	0gr01	de peptone	par kil. d'animal.
30 —	—	—	0,02	—	—
1 heure	—	—	0,05	—	—
2 heures	—	—	0,10	—	—
3 —	—	—	0,15 et 0,20	—	—
5 —	—	—	0,30	—	—

et il s'ensuit que la seconde injection, pratiquée pour éprouver l'immunisation, a été faite dans des délais variant de quinze ou vingt minutes à plusieurs heures. Dans plusieurs expériences nous avons pu constater l'état d'immunité après quinze minutes. Et ce sont là, je crois, les premiers faits bien constatés de tachyphylaxie.

Les expériences récentes, que j'ai résumées tout à l'heure, sur la toxicité des extraits d'organes, ont singulièrement développé cette notion.

On sait maintenant que dans la plupart des organes il se trouve une ou plusieurs substances toxiques qui donnent lieu, si la dose injectée n'est pas nocive, à un processus d'immunisation très rapidement effectué. Il importe de relever les principaux caractères de cette immunité.

1° Quel que soit l'extrait d'organe employé, l'immunisation ne paraît se produire qu'à deux conditions : la quantité injectée en premier lieu doit être très inférieure à la dose minima mortelle et les injections subséquentes doivent être faites seulement après la disparition des accidents les plus légers qui se soient produits. Bianchi avait déjà nettement indiqué ces deux conditions.

2° Le degré d'immunité, obtenue après une seule injection immunisante ou même après deux injections, n'est pas toujours très élevé ; il

1. E. Gley et G. Le Bas : De l'immunité contre l'action anticoagulante des injections intraveineuses de peptone (*Arch. de physiol.*, 5e série, IX, p. 848-863, 1897); — G. Le Bas : Recherches sur l'immunité contre l'action anticoagulante des injections intraveineuses de peptone (*Thèse de doctorat en médecine*, Paris, janvier 1897).

arrive que les animaux ainsi préparés ne résistent qu'à la dose simplement mortelle ou qu'à une dose légèrement supérieure à celle-ci. C'est ce que nous avons exprimé, Champy et moi, en disant que souvent les animaux immunisés ne résistent pas à une dose hypertoxique[1]. Ce degré de l'immunité dépend d'ailleurs aussi de la nature de l'extrait qui a servi à la produire ; pour un extrait très toxique, les limites de la résistance des animaux immunisés sont plus étroites. Si, pour réaliser cette immunité, l'on recourt à la méthode des injections subintrantes, pratiquée par Bianchi, la résistance des animaux peut devenir beaucoup plus forte ; les animaux peuvent se trouver protégés contre cinq à dix doses mortelles.

3° La durée de l'immunité obtenue est assez brève. On a vu ci-dessus qu'elle ne dépasse pas vingt-quatre heures. Je ne reviens pas sur ce point.

4° Ce n'est pas une immunité spécifique. Tel extrait organique immunise contre divers autres. Dans l'historique que j'ai donné plus haut de la question, j'ai résumé les principales expériences qui établissent ce fait (Bianchi, Ancel-Bouin-Lambert, Champy et Gley). Ancel, Bouin et Lambert ont même obtenu l'immunité contre les extraits d'organes par l'injection d'une petite quantité d'argile (très finement broyée et émulsionnée dans de l'eau salée) ou de collargol ; dans ce cas, il est vrai, « la protection est moins considérable qu'avec ces extraits eux-mêmes[2] ». Nous verrons tout à l'heure la signification probable de cette expérience.

III

Le mécanisme de la tachyphylaxie, telle qu'on l'obtient sur le lapin, n'est pas encore élucidé.

A coup sûr, il n'est pas sans rapports avec des changements dans la coagulabilité du sang. Remarquons d'abord que les injections d'extraits d'organes, à dose toxique d'emblée, déterminent la mort des lapins par thrombose intra-cardiaque et intra-vasculaire ; ces coagulations peuvent même ne pas être limitées aux gros vaisseaux, artère pulmonaire en pre-

1. Chr. Champy et E. Gley : La tachyphylaxie croisée (*C. R. de la Soc. de Biol.*, LXXI, p. 430, 18 novembre 1911). — Voy. aussi E. Gley : Toxicité des extraits d'organes et incoagulabilité du sang (*Ibid.*, LXXII, p. 7, 6 janvier 1912).

2. Lambert, Bouin et Ancel : Skeptophylaxie par substances inertes (*C. R. de la Soc. de Biol.*, LXXI, p. 720, 23 décembre 1911).

mière ligne, veine cave, veine porte, mais elles s'étendent aussi aux petits vaisseaux. Plus la quantité injectée est considérable, plus les coagulations sont volumineuses; avec Champy, j'ai vu maintes fois, en particulier sous l'action des extraits testiculaire et thymique, toutes les cavités du cœur, y compris le ventricule gauche, remplies par un énorme caillot; et il est à noter que dans ces cas la mort arrive très rapidement, en 1, 2 ou 3 minutes. — L'action coagulante des injections intra-veineuses d'extraits d'organes sur le lapin est d'ailleurs connue depuis longtemps; elle a été bien étudiée par P. Foà et P. Pellacani[1], surtout pour les extraits de cerveau et de capsules surrénales; ces auteurs l'ont attribuée à la présence de fibrinferment (ou plasmase, suivant une dénomination assez usitée en France) dans les tissus. De fait, ils disent avoir obtenu les mêmes accidents par l'injection d'une forte quantité de fibrinferment, préparé selon la méthode d'Al. Schmidt. On sait aussi que Wooldridge a observé des coagulations intra-vasculaires à la suite d'une injection d'extrait de thymus[2]. A son tour, Bianchi a reconnu que, comme les extraits d'organes exercent une action protectrice réciproque les uns vis-à-vis des autres, il doit y avoir dans leur toxicité un facteur commun ; et avec des réserves, dues à ce fait qu'il n'a pu au moyen de l'hirudine empêcher l'action toxique des extraits d'organes, il considère comme probable que ce facteur commun consiste dans leur propriété coagulante.

Au contraire, chez les animaux en état de tachyphylaxie, la coagulabilité du sang est très diminuée. Nous avons signalé ce fait, Champy et moi, dans notre note du 22 juillet 1911 à la Société de Biologie. Nous l'avons étudié systématiquement et nous avons vu, en particulier avec les extraits de corps jaunes et avec ceux de testicules, la coagulabilité du sang diminuer avec les injections immunisantes. Ancel, Bouin et Lambert notent aussi que la réaction « qui détermine la protection est liée à l'apparition d'une moindre coagulabilité du sang »[3] ; ailleurs[4] ils remarquent que « la condition nécessaire pour qu'une substance développe un état de protection skeptophylactique est qu'elle possède une action anticoagulante ». Ce qui veut dire que la substance doit donner lieu à une réaction anticoagulante de la part de l'organisme. C'est ainsi que j'interpréterais, par exemple, leur expérience,

1. P. Foá et Pellacani : Sul fermento fibrinogeno e sulle azioni tossiche esercitate da alcuni organi freschi (*Archivio delle scienze mediche*, VII, p. 113-166, 1883-1884).
2. Wooldridge : *Die Gerinnung des Blutes*, 1891.
3. *C. R. de la Soc. de Biol.*, LXXI, p. 557, 2 décembre 1911.
4. *C. R. de la Soc. de Biol.*, LXXI, p. 720, 23 décembre 1911.

citée plus haut, avec une émulsion d'argile. De son côté, H. Roger constate que les injections successives d'extrait d'appendice (de lapin) diminuent la coagulabilité du sang du lapin [1].

En présence de ces deux faits, action coagulante des extraits d'organes et diminution de la coagulabilité du sang au cours de la tachyphylaxie, il faut voir si en rendant le sang incoagulable on ne réduira pas la toxicité des extraits organiques, et il faut, d'autre part, chercher par quel mécanisme se produit dans l'organisme la réaction anticoagulante. Celle-ci est d'ailleurs d'autant plus à considérer qu'il y a des animaux, comme le chien, chez lesquels elle survient d'emblée ; les extraits d'organes, en injection intra-veineuse sur cet animal, déterminent, en effet, immédiatement l'incoagulabilité du sang [2] ; un extrait donné, l'extrait de placenta, qui cause la mort du lapin par thrombose, produit sur le chien l'effet opposé, c'est-à-dire l'incoagulabilité du sang [3]. C'est que, chez le chien, cette réaction est facile et rapide ; on sait combien cet animal est sensible à la peptone et comme son sang, sous l'influence d'une injection intra-veineuse de ce corps, devient vite incoagulable. A la propriété coagulante des extraits d'organes, l'organisme du chien répond tout de suite par la formation d'un anticorps, d'une substance anticoagulante, que son foie produit en abondance ; Delezenne a montré que, si on fait passer à travers le foie d'un chien de l'extrait de muscles d'écrevisses, on recueille par les veines sus-hépatiques un liquide qui retarde *in vitro* la coagulation du sang [4]. Or, le lapin ne se comporte pas comme le chien ; il réagit très mal à la peptone ; son foie forme difficilement de l'antithrombine (ou antiplasmase). On s'explique que cet animal ne puisse pas résister à l'action coagulante des extraits d'organes, dès que la dose injectée est un peu forte ; mais il résiste à des doses diluées, à de petites doses répétées, parce que dans cette condition son organisme a le temps de réagir, ce que l'on constate par la diminution de la coagulabilité du sang qui accompagne la tachyphylaxie. Nous avons entrepris, Champy et moi, une série d'expériences

1. H. Roger : Toxicité des extraits d'appendice (*C. R. de la Soc. de Biol.*, LXXI, p. 353, 28 octobre 1911).

2. Ch. Contejean : Action anticoagulante des extraits d'organes (*C. R. de la Soc. de Biol.*, XLVIII, p. 752, 11 juillet 1896). Antérieurement R. Heidenhain (Versuche und Fragen zur Lehre von der Lymphbildung, *Arch. für die ges. Physiol.*, XLIX, p. 209, 1891) avait déjà montré que les extraits de muscles d'écrevisses, d'intestin et de foie de chien, etc., rendent le sang et la lymphe incoagulables.

3. F. Bottazzi : Proprietà di nucleoproteidi estratti dalla placenta muliebre (*Bollettino della R. Academia medica di Genova*, XVIII, n° 3).

4. C. Delezenne : Rôle du foie dans l'action anticoagulante des extraits d'organes (*C. R. de la Soc. de Biol.*, XLIX, p. 228, 27 février 1897).

qui nous permettra sans doute de montrer le bien-fondé de cette hypothèse.

Que la tachyphylaxie soit liée, au moins en grande partie, à des modifications de la coagulabilité du sang, cela résulte déjà des expériences que j'ai fait connaître sur la diminution de la toxicité des extraits d'organes chez les animaux dont le sang a été rendu incoagulable [1]. J'ai en effet réussi à préserver les lapins contre ces extraits en leur injectant de l'hirudine, comme le montre le tableau ci-dessous :

NUMÉROS des animaux	SEXE et poids	QUANTITÉ d'hirudine injectée	ÉTAT DU SANG	NATURE de l'extrait injecté	DOSE d'extrait par kil. d'animal	SORT DE L'ANIMAL
	gr.	gr.			gr.	
20	♂ 1610	0,03	incoagulable,	testiculaire.	0,20	survie.
58	♂ 2645	0,05	encore coagulable.	»	0,20	mort en 1′ 30″
13^{2}	♀ 3000	0,07		»	0,15	survie.
2^{2}	♀ 3530	0,10		»	0,15	survie de quelques heures.
77	♂ 1960	0,02		»	0,05	survie.
67	♀ 2270	0,06		thymique.	0,05	»
69	♀ 2310	0,06		»	0,05	»
73^{1}	♀ 2850	0,10		»	0,10	»
79	♂ 1950	0,06		»	0,10	»
26^{2}	♀ 2600	0,07	incoagulable.	thyroïdien.	0,35	mort en 9′.
63	♀ 2025	0,05		»	0,30	mort en 2 jours et 12 heures après.
71^{1}	♂ 2750	0,08	encore coagulable.	»	0,30	mort en 4′
67^{1}	♀ 2550	0,07	incoagulable.	»	0,30	mort en 13′
79^{1}	♂ 1960	0,05		»	0,30	survie.
126	♂ 2250	0,06		»	0,10 [2]	»

On voit que l'hirudine a préservé presque sûrement les lapins contre l'action toxique des extraits de testicules et de thymus ; la dose de 0 gr. 05 par kil. de chacun de ces extraits, d'après de nombreuses expériences témoins, est une dose mortelle et les doses supérieures à celle-ci sont hypertoxiques. La protection contre l'extrait thyroïdien est moins parfaite ; sur six animaux, deux sont morts (n°s 26^{2} et 67^{1}), quoique leur sang fût incoagulable ; un autre (71^{1}) est mort aussi très rapidement, mais son sang était encore coagulable, un autre n'a survécu que deux jours et quelques heures ; deux seulement ont survécu. Il est possible que la toxicité de l'extrait thyroïdien ne tienne pas complètement à son action coagulante.

1. E. Gley : Toxicité des extraits d'organes et incoagulabilité du sang (*C. R. de la Soc. de Biol.*, LXXII, p. 7, 6 janvier 1912).

2. Extrait différent de celui ayant servi dans les cinq expériences précédentes et beaucoup plus toxique.

Quoi qu'il en soit, il est vraisemblable que les recherches en cours éclairciront la question du mécanisme de la tachyphylaxie,

IV

D'autres questions se posent, non moins intéressantes et qui touchent à la fois à la physiologie générale et à la pathologie expérimentale et peuvent avoir des conséquences cliniques et thérapeutiques.

Les expériences de tachyphylaxie nous apprennent qu'on n'a pas le droit de conclure, comme trop de médecins et même de physiologistes ont pris l'habitude de le faire, de recherches sur l'action d'extraits organiques à la réalité d'une sécrétion interne des organes dont les extraits manifestent quelque propriété. Rien n'autorise à penser que sécrétion interne et propriétés d'extrait d'organe s'équivalent. Le véritable critérium de la fonction de sécrétion interne, c'est, comme je me suis attaché depuis longtemps à le montrer[1], la présence d'un produit spécifique dans le sang veineux d'une glande. A défaut de cette preuve il faut, pour admettre le passage dans la circulation, à l'état normal, et le rôle de substances d'origine glandulaire, un ensemble de faits concordants d'ordre physiologique et thérapeutique : il faut que l'extirpation de l'organe considéré donne lieu à un complexus de troubles fonctionnels, à un syndrome, dont l'atténuation ou la disparition s'obtient par l'administration régulière d'extraits de l'organe ; le succès de cette thérapeutique que l'on pourrait qualifier de *substitutive* (on a un moment donné en Allemagne à l'opothérapie le nom de *Substitutionstherapie*) est la contre-épreuve des expériences d'extirpation ou de destruction des organes. Voici que les expériences de tachyphylaxie montrent avec quelle fermeté il convient de maintenir les exigences sans lesquelles la doctrine des sécrétions internes serait réduite à un mélange confus de vérités et d'hypothèses, dans lequel la part de vérité risquerait d'être enfouie sous l'amas des généralisations hâtives, des suppositions non vérifiées, des applications pharmaceutiques intéressées. Peut-on considérer comme produit de sécrétion interne un extrait

1. E. Gley : Exposé des données expérimentales sur les corrélations fonctionnelles chez les animaux (*L'Année biologique*, I, p. 313-330, 1897). — *Essais de philosophie et d'histoire de la biologie*, Paris, Masson et Cie, 1900, p. 149 et 254. — *Traité élémentaire de physiologie*, Paris, J.-B. Baillière et fils, 1909, p. 1143; 2e édition, 1910, p. 1168. — Le néo-vitalisme et la physiologie générale (*Revue scientifique*, 4 mars 1911, p. 257-265; voy. p. 261).

d'organe contre l'action duquel l'organisme se protège avec la rapidité que nous avons vue? Et ne conviendrait-il pas plutôt, comme je l'ai dit, de « rayer du nombre des glandes à sécrétion interne tous les organes dont les extraits se montrent doués de la propriété tachyphylactisante »[1]?

A la vérité, j'ajoutais que ce serait aller au delà de la signification actuelle du phénomène. Voici pourquoi. La tachyphylaxie se produit contre l'action toxique globale des extraits d'organes. Il ne s'agit peut-être dans ce phénomène que d'une immunisation contre l'action coagulante de ces extraits, propriété qui leur est commune à tous. C'est ce que les recherches en cours sur le mécanisme de la tachyphylaxie éclairciront sans doute. Mais beaucoup d'extraits d'organes, sinon tous, manifestent, outre cette action commune, des actions spéciales, quelques-unes spécifiques. L'extrait de capsules surrénales, par exemple, possède une toxicité dans laquelle intervient son action coagulante et cet extrait est tachyphylactisant ; mais l'adrénaline, principe actif de la sécrétion surrénale, ne provoque pas la réaction tachyphylactique ; et l'on sait par ailleurs que cette substance joue normalement un rôle important dans la régulation des phénomènes circulatoires. Il se peut que les choses se passent de même pour d'autres organes. L'action toxique générale peut être empêchée alors que subsisterait telle ou telle action spéciale. Encore faut-il le démontrer et que ces propriétés spéciales peuvent se manifester indépendamment de l'action toxique. On ne doit pas oublier non plus que les extraits d'organes contiennent sûrement des substances, et cela quel que soit leur mode de préparation, qui ne se trouvent pas dans les produits que les organes cèdent au sang veineux. Encore faut-il établir pour chaque extrait cette distinction et chercher d'abord, si possible, si les organes considérés laissent passer dans le sang quelques substances et quelles sont ces substances.

L'œuvre à entreprendre présentement est donc de déterminer, pour les divers extraits d'organes, les actions propres qu'ils peuvent avoir, indépendamment de leur action toxique générale, que nous savons maintenant être accompagnée de la réaction tachyphylactique. Nous avons déjà vu, Champy et moi, que les animaux auxquels on fait une première injection d'extrait de corps jaunes et qui présentent, à la suite

1. E. Gley : A propos du phénomène de tachyphylaxie (*C. R. de la Soc. de Biol.*, LXXI p. 352, 28 octobre 1911).

de cette injection, des troubles cardio-vasculaires plus ou moins graves suivant la dose qu'ils ont reçue, n'offrent plus ces phénomènes à une nouvelle injection [1] ; à ce point de vue aussi ils sont immunisés. Et Roger et Josué (*loc. cit.*) ont constaté le même fait avec les injections de macération aqueuse d'intestin grêle. Or, on ne l'ignore pas, bien des médecins et plusieurs physiologistes tendent à accorder aux extraits d'organes, considérés comme substituts de sécrétions internes, une grande importance dans le jeu de la pression artérielle. Toutes les études faites à cet égard ne paraissent-elles pas devoir être revisées à la lumière de la notion nouvelle de tachyphylaxie ? Et il en va de même nécessairement des autres actions reconnues ou attribuées aux divers extraits d'organes. Ce travail, du moins pour quelques-uns de ces extraits, est maintenant commencé dans mon laboratoire.

(*Reçu en décembre* 1911.)

1. Chr. Champy et E. Gley : Action des extraits de corps jaunes sur la pression arté rielle (*C. R. de la Soc. de Biol.*, LXXI, p. 443, 18 novembre 1911).

Paris. — L. Maretheux, imprimeur, 1, rue Cassette.

Extrait du *Livre jubilaire* du Professeur Ch. Richet,
1912, page 111.

TOXICITÉ DES EXTRAITS D'ORGANES, TACHYPHYLAXIE, ANAPHYLAXIE

Par **E. GLEY**,
Professeur au Collège de France.

La toxicité des extraits aqueux de divers organes est connue depuis longtemps. La découverte et l'étude des faits de tachyphylaxie ont singulièrement augmenté l'intérêt et l'importance de la question[1]. Cependant, deux points essentiels restent encore indéterminés.

Le premier est de savoir à quoi est due cette toxicité même, quelle en est la cause, et le second, de savoir quel est justement le mécanisme de la préservation si rapide de l'organisme contre ce pouvoir toxique des extraits ou tachyphylaxie.

I. — Les faits établis jusqu'à présent sont insuffisants pour que l'on puisse décider, à coup sûr, de la cause de la mort.

Faut-il l'attribuer aux coagulations intravasculaires que l'on constate si fréquemment, chez le lapin par exemple, — et c'est l'animal qui a été surtout employé dans les expériences de Cesa-Bianchi, comme dans celles de Roger, de Ancel, Bouin et Lambert et de Champy et Gley, — à la suite des injections intraveineuses d'extraits d'organes? Assurément, les faits que j'ai rapportés et qui montrent qu'une injection préalalable d'hirudine préserve les animaux contre l'effet toxique de

1. On trouvera toutes les indications bibliographiques relatives à ce sujet dans mon travail : *Les Phénomènes de tachyphylaxie et leur signification présente* (*Arxivs de l'Institut de ciencies*, I, nº 2, Barcelona, 1912) et dans deux mémoires récents de D. Cesa-Bianchi : *Action toxique des extraits organiques* (*Revue de médecine*, XXXII, p. 469-501, 1912) et surtout *Contributo alla conoscenza del mecanismo di azione degli estratti polmonar* (*Archivio di farmacologia sperimentale e scienze affini*, XIII, 1912).

l'extrait testiculaire et de l'extrait thymique, paraissent des plus favorables à cette interprétation. L'action coagulante *in vivo* de ces extraits n'est pas douteuse. Mais l'hirudine n'empêche pas à coup sûr l'effet toxique de l'extrait thyroïdien, comme je l'ai vu dans ces mêmes expériences; et, d'autre part, Cesa-Bianchi a montré qu'elle n'empêche pas non plus les effets mortels de l'extrait pulmonaire[1], et il a de même constaté l'inefficacité, vis-à-vis de cet extrait, de l'antithrombine hépatique ou splénique (préparée suivant la technique indiquée par Doyon et Policard[2]). Et ainsi l'hirudine ou quelque autre substance anticoagulante, si elle protège les animaux contre certains extraits organiques, ne les protégerait pas contre tous les extraits. Par suite, on serait porté à penser que la toxicité de ces derniers n'est pas due toujours à la même cause. C'est une remarque que j'ai déjà faite : « Il est possible, disais-je (*loc. cit.*), que la toxicité de l'extrait thyroïdien ne tienne pas complètement à son action coagulante ». Et Cesa-Bianchi a émis la même opinion (*loc. cit.*, p. 28 du tiré à part) : « Mi sembra non si possa mettere in dubbio che la tossicità degli estratti polmonari ed in generale di tutti gli organi dotati di potere tossico....., non può essere attribuita in modo esclusivo ad una rapida coagulazione endovasale del sangue, ad una vera trombosi generale con conseguente asfissia, od almeno non riconosce nell' azione coagulante degli estratti organici la sua causa essenziale e neppure forse la più importante. » Mais quelle serait cette cause essentielle? Il est, en dépit de ces variations dans l'action préservatrice de l'hirudine, comme des autres observations du même genre, difficile de penser que les extraits d'organes doivent leur toxicité à des principes différents, parce que les accidents qu'ils provoquent les uns et les autres présentent des ressemblances profondes. Il faudrait seulement expliquer pourquoi les substances anticoagulantes ne peuvent pas toujours, pour quelques-uns du moins de ces extraits, par exemple l'extrait thyroïdien et surtout le pulmonaire, s'opposer à leur action mortelle. Plus d'une hypothèse peut rendre compte de cette antinomie, mais à quoi bon des hypothèses, si on n'est pas encore à même d'y apporter un commencement de preuve?

On a voulu expliquer la toxicité des extraits d'organes par une réaction d'anaphylaxie[3], en raison de « la nature même des accidents

1. Cependant sur cinq cobayes ayant reçu une injection préventive d'hirudine, il a eu un cas de survie après accidents (*Arch. di farmacologia sperimentale e sc. affini*, XIII, 1912).

2. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1911 et 1912.

3. A. Briot : Rapports entre les toxicités d'extraits d'organes, l'anaphylaxie, les endo-

immédiats provoqués par les extraits d'organes chez l'animal : hypotension artérielle intense, congestion des organes abdominaux et même hémorragie péritonéale ; c'est tout à fait le tableau des accidents d'anaphylaxie, active ou passive ». (A. Briot, *loc. cit.*) Ce n'est là ni le tableau des accidents d'anaphylaxie, ni le tableau des accidents provoqués par les injections d'extraits d'organes. Ce qui caractérise l'action de ces derniers, outre les coagulations intravasculaires ou, suivant les doses ou la durée de l'intoxication (le plus ou moins de rapidité des accidents mortels), les hémorragies tenant à l'incoagulabilité secondaire[1] du sang, ce sont les convulsions (toniques et cloniques), les mouvements irrésistibles (course), l'exophtalmie, la polypnée, la salivation, bref, des phénomènes d'excitation du système nerveux, surtout de la moelle allongée, et enfin les défécations répétées. Et, ce qui caractérise les accidents d'anaphylaxie, c'est, comme Ch. Richet l'a si bien montré sur le chien, les vomissements, la diarrhée sanglante, l'ataxie et la paraplégie. Il est probable que Briot n'a pas observé souvent les phénomènes consécutifs aux injections d'extraits organiques. A la vérité, la symptomatologie de l'anaphylaxie n'est pas tout à fait la même chez le lapin et chez le chien[2]; et Arthus, qui l'a soigneusement étudiée sur le premier de ces animaux, décrit les accidents suivants : l'éternuement (accident du début), l'agitation, l'émission répétée de matières fécales solides, la polypnée; il conviendrait d'ajouter la chute de la pression artérielle et certaines modifications du sang. Mais je ne vois là ni les violentes convulsions, ni la salivation et l'exophtalmie, accidents bulbo-protubérantiels si caractéristiques de l'intoxication par les extraits d'organes. Les analogies entre cette intoxication et la réaction anaphylactique ne paraissent donc point, jusqu'à présent du moins, fondamentales. Et celles qui existent ne peuvent faire admettre l'identité des deux états.

L'hypothèse de Briot est que la toxicité des extraits d'organes tient à la présence dans le sérum sanguin d'une lysine spéciale pour les substances albuminoïdes; l'action de cette lysine sur les albuminoïdes introduites dans le sang avec l'extrait injecté donnerait lieu à la pro-

toxines et les poisons de Vaughan (*Comptes rendus de la Société de Biologie*, 24 novembre 1911, LXXI, p. 451).

1. Chez le lapin.

2. On remarquera que Cesa-Bianchi a observé que « les phénomènes produits par l'injection dans les veines d'extraits à dose toxique... sont constamment les mêmes chez tous les animaux » dont il s'est servi « (lapins, cobayes, chiens, souris) et pour tous les extraits » (*Revue de Médecine*, 10 juin 1912, p. 471).

duction de substances toxiques. Il s'agit donc, dans cette supposition, d'une toxicité indirecte. Cette lysine n'aurait rien de spécifique, pas plus dans son origine que dans son action, puisqu'elle préexisterait dans le sérum et que, d'autre part, elle agirait sur tous les extraits d'organes. L'hypothèse, comme l'a dit Cesa-Bianchi, est à coup sûr attrayante, mais elle est gratuite.

C'est Cesa-Bianchi qui a tenté de la vérifier (*loc. cit.* [*Arch. di farmacologia...*, p. 60 du tiré à part]), mais sans aucun succès : « Possiamo quindi concludere : che anche l'ipotesi secondo la quale la tossicità degli estratti organici sarebbe dovuta ad un' azione diastasica, o meglio ad un' azione litica del siero di sangue, alla presenza cioè nel siero di sangue di una speciale lisina per le sostanze albuminoidee introdotte con l'estratto organico, non trovando appoggio, essendo anzi contradetta dalle esperienze sopra riportate, deve essere abbandonata. »

On aurait pu comprendre autrement l'identité supposée entre la réaction d'anaphylaxie et la toxicité des extraits d'organes; si l'on admet d'abord que les organes laissent passer plus ou moins souvent dans le sang des quantités variables, mais toujours minimes, de produits issus de leurs éléments propres, on peut avancer que ce passage amène la formation d'une « toxogénine », de sorte que l'injection intraveineuse brusque d'un extrait provoquerait la réaction déchaînante. Que de difficultés à une telle hypothèse! Peut-on penser que les organes déversent dans le sang ce mélange de substances complexes qui constituent les extraits avec lesquels ont été obtenus les phénomènes qu'il s'agit d'expliquer? Assurément non. Nous ne savons même pas à laquelle ou auxquelles de ces substances est due la toxicité dont il faut rendre compte. Ce que les organes livrent au sang, ce sont leurs produits de déchet et ce sont aussi, pour toute une catégorie d'entre eux (les glandes à sécrétion interne), des substances spéciales, destinées à jouer un rôle particulier. Mais ni ces produits de déchet, ni ces substances spécifiques (adrénaline, sécrétine, etc.) n'ont d'action anaphylactisante.

En se fondant sur les résultats qu'il a observés avec l'extrait pulmonaire, Cesa-Bianchi n'en soutient pas moins encore, mais pour de tout autres raisons que celles qui viennent d'être examinées, que l'action toxique de cet extrait est un phénomène assimilable à la réaction anaphylactique. Il admet d'abord qu'il y a une grande ressemblance entre les accidents présentés par les animaux auxquels on injecte l'extrait pulmonaire et ceux du shock de l'anaphylaxie sérique : même période

d'excitation bientôt suivie de parésie, puis de paralysie, avec disparition des réflexes, émission d'urine et de fèces, même chute rapide de la température et de la pression artérielle, mêmes troubles de la respiration, même leucopénie, même diminution du complément; les différences observées ne seraient que des différences de degré. A coup sûr, Cesa-Bianchi a beaucoup plus expérimenté que moi avec l'extrait pulmonaire, mais il est impossible de ne pas remarquer qu'il généralise et étend volontiers aux autres extraits d'organes ses observations sur les effets de l'extrait pulmonaire. Et alors on est en droit de rappeler que le cas des intoxications par les extraits se distingue toujours de la réaction anaphylactique, comme je l'ai déjà dit plus haut, par la gravité des phénomènes convulsifs, l'exophtalmie, la sécrétion de la salive, les coagulations intra-cardiaques. — D'après Cesa-Bianchi lui-même d'ailleurs, il subsiste une différence importante entre les deux états, et c'est, dans le premier, « la mancaza di un' esagerata distensione dei polmoni, di un vero quadro di enfisema polmonare acuto » (*loc. cit.*, *Arch. di farmacol*..., p. 68 du tiré à part); dans l'anaphylaxie sérique en effet, les poumons sont extrêmement dilatés et présentent l'aspect typique de l'emphysème aigu vésiculaire; ils ne s'affaissent pas à l'ouverture du thorax. Et l'on sait que la constriction des bronches qui se produit dans le shock anaphylactique a été considérée par beaucoup (Auer et Lewis, Biedl, Kraus, etc.) comme caractéristique de cette réaction.

Sans s'arrêter à cette différence, Cesa-Bianchi en arrive à d'autres critères qui permettent, à son avis, de rapprocher les deux états. « Questi criteri indiretti si possono sinteticamente ridurre alle seguente proposizione : tutti i procedimenti escogitati per impedire od attenuare lo scoppio dei fenomeni anafilattici o l'azione tossica delle anafilatossine, servono pure a rendere praticamente inefficace la iniezione a dose tossica di estratti polmonari » (*loc. cit.*, p. 70 du tiré à part). Quels sont ces procédés? L'auteur en distingue trois : 1° les injections subintrantes de petites doses d'un extrait d'organe préservent les animaux contre une dose hypertoxique du même extrait, exactement comme les injections de petites doses et doses subintrantes de sérum (méthode de Besredka) déterminent l'antianaphylaxie; 2° l'injection préventive d'atropine protège les animaux contre l'action toxique de l'extrait pulmonaire; 3° la narcose par l'éther ou le chloroforme empêche les animaux de succomber à l'injection d'extrait pulmonaire, à la condition que celle-ci soit faite durant la narcose. Il est probable,

d'après Cesa-Bianchi, que l'atropine et les anesthésiques agissent ici, de même que contre le shock anaphylactique, en supprimant ou diminuant le spasme des muscles des petites bronches, spasme d'où résulte l'asphyxie. Sans discuter ce mécanisme qui, pour le cas de l'anaphylaxie, n'est pas reconnu par tout le monde, je ferai observer que, sur les six animaux (cobayes) auxquels Cesa-Bianchi a fait l'injection préventive d'atropine dans les conditions d'efficacité qu'il fixe lui-même, il n'en est pas un qui n'ait présenté des accidents et même que deux sont morts; il est vrai que l'un de ces derniers avait reçu une dose trop forte. Quoi qu'il en soit, cette intéressante recherche mérite d'être appliquée à d'autres extraits d'organes.

La question est de savoir si ces faits suffisent pour que l'on admette l'identité des deux états, intoxication par les extraits organiques et anaphylaxie. Le succès de la méthode des injections subintrantes, dans le premier cas, n'a rien de surprenant; c'est une excellente méthode d'immunisation qui peut réussir dans toutes les conditions où l'immunité est difficile à réaliser. Le succès de l'atropinisation ou de la narcose préalable peut s'expliquer par une action de l'atropine ou des anesthésiques employés sur le système nerveux, action qui protège ce dernier contre les atteintes des substances injectées. Rien là que de très naturel et très simple.

Ce n'est pas que les diverses tentatives qui se sont produites pour ramener la toxicité des extraits d'organes à des phénomènes déjà connus ne soient et très intéressantes et très justifiées. A. Briot (*loc. cit.*) avait tout à fait raison de dire : « Au lieu de dissocier les phénomènes, nous croyons plus utile de les rapprocher et d'en tenter une explication qui s'applique à tous les cas. » Ce ne peut être que l'opinion de tout le monde. Encore faut-il évidemment que l'explication tentée soit adéquate à tous les faits. Et ici ne conviendrait-il pas de rappeler qu'il serait bon de ne pas détourner le mot anaphylaxie du sens qu'a si clairement fixé le génial *découvreur* du fait? L'anaphylaxie, selon Richet, c'est la « sensibilisation » de l'organisme à une substance par une ou plusieurs doses minimes, non toxiques, de cette même substance, administrées longtemps avant l'injection qui détermine des accidents mortels; dans l'anaphylaxie, il n'y a pas seulement, personne ne l'ignore, mais il faudrait ne pas l'oublier, une différence radicale entre les effets de la première injection et ceux de la seconde, il y a aussi une période d'incubation entre la première et la seconde injection. Les extraits d'organes ont *immédiatement* une action toxique foudroyante,

à la dose convenable ; et les injections répétées de doses minimes de ces substances immunisent contre cette action (tachyphylaxie). Qu'importent dès lors les quelques ressemblances apparentes que l'on peut saisir entre ce phénomène et le shock anaphylactique? Pour identifier ces deux ordres de faits, il faudra d'autres preuves que celles que l'on a fournies jusqu'ici. Et que l'on prenne garde, comme le font remarquer maintenant quelques pathologistes avertis, très frappés de l'extension abusive donnée parfois à la notion d'anaphylaxie, que l'on prenne garde qu'en s'écartant des conditions posées et si exactement définies par Ch. Richet, on risque de comprendre dans cet état des accidents par simple toxicité ou des faits d'intolérance à des substances médicamenteuses ou toxiques.

La recherche de la cause de la toxicité des extraits organiques est beaucoup plus compliquée qu'elle ne le paraît au premier abord. Sans doute, personne n'a jamais pensé qu'il serait facile de déterminer la ou les substances toxiques qui agissent dans ces extraits complexes. Aussi, avant d'entreprendre ce travail chimique et physiologique, a-t-on essayé de déterminer le mécanisme des accidents. On vient de voir que cette détermination est déjà malaisée.

Ce qui contribue à compliquer le problème, c'est un certain nombre de conditions desquelles résultent des difficultés préalables d'expérimentation.

On peut se demander, en premier lieu, si l'action de tous les extraits d'organes est identique. Qu'il y ait dans la symptomatologie générale de l'intoxication causée par les uns et les autres des ressemblances profondes, cela n'est pas douteux ; et ces ressemblances ne ressortent pas moins du fait de la tachyphylaxie, qu'ils paraissent tous aptes à déterminer, et de ce que Champy et Gley ont appelé la *tachyphylaxie croisée*[1], phénomène que Ancel, Bouin et Lambert ont décrit de leur côté[2] et que d'ailleurs Cesa-Bianchi avait vu aussi[3]. Mais les expériences que j'ai faites avec l'hirudine et celles de Cesa-Bianchi et qui sont rappelées plus haut, et desquelles il résulte qu'une injection préalable de cette préparation n'empêche pas l'effet toxique de tous les extraits d'organes, montrent bien qu'il y a des différences dans le mode d'action de ces extraits. Une analyse soignée et méthodique de chacun

1. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 24 novembre 1911, p. 430.
2. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 17 novembre 1911, p. 475.
3. *Pathologica*, 15 juillet 1911, III, n° 65.

des symptômes de l'intoxication en révélerait peut-être d'autres. A côté de la substance commune à tous les extraits qui donne lieu aux coagulations intra-vasculaires et de celle, commune aussi sans doute, qui provoque les grands accidents nerveux, il s'en trouve d'autres, il n'est pas permis de l'oublier; on sait de reste, aujourd'hui, que les glandes à sécrétion interne élaborent un ou plusieurs principes actifs, spécifiques; il est difficile de penser que ces produits, ceux du moins qui, comme l'adrénaline, ont une très grande activité physiologique, ne jouent pas un rôle dans l'intoxication. Il se peut aussi, il est vrai, que l'effet de ces produits soit masqué par celui, plus puissant, de substances communes auxquelles paraît due la symptomatologie générale, si caractéristique, que l'on connaît bien maintenant. Ainsi, malgré la présence d'adrénaline dans l'extrait surrénal et en dépit de l'élévation de pression artérielle que provoque cette substance, — alors que tant d'autres extraits amènent une chute de pression telle que dans l'ensemble des troubles on a voulu souvent attribuer à ce fait une influence prépondérante, — l'intoxication par l'extrait surrénal n'en suit-elle pas moins les lignes essentielles de l'intoxication par tous les autres extraits.

D'autre part, des conditions très simples et auxquelles on ne semble pas avoir pensé peuvent modifier la toxicité des extraits d'organes. J'en voudrais relever deux ici : le vieillissement et la température, dont l'action relève peut-être de processus d'oxydation.

Voici quelques observations que j'ai faites concernant l'atténuation de la toxicité par la première de ces causes ; elles se rapportent toutes à des extraits préparés aseptiquement, dans le vide sulfurique, réduits en poudre et conservés secs en cet état, redissous dans l'eau salée à 8 ou 9 °/₀₀ au moment de s'en servir.

Tous les essais sont pratiqués sur le lapin ; les injections sont faites dans la veine marginale de l'oreille.

La dose mortelle de l'extrait testiculaire est en général de 0 gr. 05 par kilogramme, quelquefois de 0 gr. 02 et même de 0 gr. 015 ; progressivement, elle passe à 0 gr. 15 et 0 gr. 20 ; j'ai même vu, après deux ou trois mois, un extrait n'être plus toxique à 0 gr. 40.

L'extrait de thymus fraîchement préparé est toxique à la dose de 0 gr. 02 par kilogramme, puis de 0 gr. 05 ; après trois mois, ce même extrait était inactif à la dose de 0 gr. 15.

L'extrait thyroïdien est mortel à la dose de 0 gr. 10 ou 0 gr. 15 par kilogramme ; très souvent, après un ou deux mois, il a perdu le tiers ou la moitié de sa valeur toxique et n'est plus mortel qu'à la dose de 0 gr. 30.

Au contraire, l'extrait de poumons desséché paraît conserver toute sa

toxicité [1]; un extrait vieux de trois mois était encore mortel à la dose de 0 gr. 01 par kilogramme.

Il m'a semblé, du moins pour l'extrait thyroïdien, qu'une fois atteinte la diminution de toxicité signalée ci-dessus, le pouvoir toxique restait assez longtemps à ce niveau. Ce fait, il est vrai, demanderait une série de déterminations auxquelles je n'ai pas eu le temps de procéder.

Mes recherches n'ont porté que sur ces quatre extraits.

Si l'on admet que la toxicité de tous les extraits d'organes est due essentiellement à un commun agent, il faut reconnaître que dans divers extraits, même parfaitement secs, à l'abri de l'autolyse, cet agent peut être lentement atténué.

— La chaleur atténue également la toxicité de divers extraits d'organes.

Les expériences sont faites sur le lapin avec des extraits secs préparés comme il a été dit plus haut et redissous dans l'eau salée.

La solution d'extrait thyroïdien, chauffée pendant une heure à la température de 40° ou de 45°, perd sa toxicité. Ce résultat a été constaté dans des expériences faites avec deux ou trois extraits différents ; deux lapins seulement ont présenté de légers accidents à la suite de l'injection, et l'un de ces deux animaux mourut quatre jours après, cachectique, très amaigri. Le chauffage à 45° pendant une demi-heure seulement ne supprime pas le pouvoir toxique ; dans un cas cependant celui-ci fut aboli.

Au contraire, le chauffage à 40°, pendant une et même deux heures, de l'extrait testiculaire (extrait de porc cryptorchide) laisse intacte la toxicité de cet extrait. De même l'extrait de poumons chauffé à cette même température de 40° pendant une heure conserve toute sa toxicité. Déjà Cesa-Bianchi avait vu que le chauffage à 56° est sans effet, tandis que le chauffage à 70° pendant une demi-heure supprimait le pouvoir toxique. — D'autre part, Champy et Gley [2] ont noté que les extraits de corps jaunes périodiques de vache, chauffés en tubes scellés à 90° pendant plusieurs heures, ne perdent pas leur activité, tandis que les corps jaunes de truie, portés à la même température, la perdent complètement.

Ainsi la chaleur n'agit pas de la même façon sur tous les extraits d'organes. Comment s'expliquer ce fait, si l'on admet que leur action, qui, on le sait, est à peu près la même pour tous, est due à la même substance? Comment cette substance, thermostabile ici, est-elle ail-

1. Cesa-Bianchi (*Revue de Médecine*, 10 juin 1912) dit des extraits de poumons que « l'exposition à la lumière et la température de la chambre, même dans des conditions de stérilité absolue, diminuent rapidement leur toxicité qui, d'ordinaire, disparaît après deux ou trois jours » (p. 475). Mais il ne s'agit pas là d'extraits secs.

2. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 22 juillet 1911, t. LXXI, p. 159.

leurs thermolabile? Deux suppositions se présentent d'abord : ou bien la substance toxique commune est dans certains extraits combinée à d'autres corps que la chaleur altère, et cette altération entraîne des modifications dans les propriétés mêmes de cette substance toxique, ou bien, en dépit de l'identité des symptômes, l'intoxication ne relève pas toujours du même agent.

Une autre remarque s'impose. On a observé que le sérum sanguin (H. Dold, *D. med. Wochens.*, 7 septembre 1911 ; E. Gley, *Soc. de Biologie*, 9 décembre 1911) ou le plasma oxalaté (L. Blaizot, *Soc. de Biologie*, 2 décembre 1911), laissé en contact à 37° (Dold) ou à 40° (Gley) ou à 56° (Blaizot) avec divers extraits d'organes, fait perdre à ceux-ci leur toxicité. J'avais, pour ma part, constaté le fait sur l'extrait thyroïdien et sur l'extrait testiculaire. Il est clair que les observations concernant la disparition de la toxicité de l'extrait thyroïdien, dans ces conditions, devront être reprises, puisque le chauffage de l'extrait seul, sans addition de sérum, suffit à amener la suppression de son pouvoir toxique ; dans des expériences comparatives, il faudra voir, par exemple, si l'addition de sérum à l'extrait que l'on doit chauffer ne détermine pas, en des laps de temps plus courts, la perte de la toxicité. Par contre, les observations qui ont porté sur l'extrait testiculaire conservent leur valeur, puisque la chaleur seule n'en abolit pas la toxicité. — A côté de cette dernière série de faits, il convient de placer les résultats que Cesa-Bianchi a obtenus en mélangeant à de l'extrait pulmonaire (de lapin ou de cobaye) du sérum normal (de lapin ou de cobaye), chauffant à 40° pendant une heure et injectant à des lapins ou à des cobayes ce mélange ; sur huit lapins, quatre ont survécu, et sur cinq cobayes, quatre ont survécu, après avoir présenté quelques accidents à la suite immédiate de l'injection. Dans des expériences antérieures du même genre, Cesa-Bianchi n'avait guère obtenu que des résultats négatifs ; aussi avait-il critiqué les expériences de Dold et celles de Gley, attribuant les résultats de ces expériences à la dilution[1] des extraits par le sérum et à la lenteur des injections. Aujourd'hui, moins absolu, il reconnaît que « l'aggiunta di quantità notevoli di siero di sangue fresco ed omologo (5-10 c.c.) ad una dose minima mortale di estratto polmonare, seguita dal riscaldamento per almeno un' ora

1. Cesa-Bianchi a adressé aussi cette critique à des expériences que H. Roger a fait connaître en 1911 (*Presse médicale*, 6 septembre, p. 713) sur l'atténuation de la toxicité des extraits pulmonaires par l'addition de sang ou de sérum normal en assez grande quantité (Nuove ricerche sull' azione tossica degli estratti organici [*Pathologica*, 1er janvier 1912, III, n° 76]).

alla temperatura di 40°, può in qualche caso attenuare e talora anche supprimere la tossicità della miscela » (*loc. cit.*, *Arch. di farmacol...*, 1912, p. 37 du tiré à part).

II. — Le mécanisme suivant lequel se produit l'immunisation rapide contre les extraits d'organes ou tachyphylaxie n'est pas mieux déterminé que la cause même de la toxicité de ces extraits.

Dans le travail cité au début de cette étude, j'ai indiqué les raisons pour lesquelles il se peut que le fait de la tachyphylaxie soit lié à une réaction anticoagulante ; ce sont des raisons indirectes. Nous n'avons pu encore, Champy et moi, mener à bonne fin la série d'expériences que nous avons commencées et qui nous conduiraient à des preuves directes de cette hypothèse.

L'explication proposée par A. Briot (*loc. cit.*), à savoir que l'injection d'une dose suffisante d'extrait d'organe fixe la lysine normale circulante et met par suite les animaux à l'abri des accidents produits par les injections subséquentes, est, on l'a vu, hypothétique. Et Cesa-Bianchi (*loc. cit.*, *Arch. di farmacologia..*, 1912) a démontré que l'existence de cette lysine normale est tout à fait problématique.

Il ne reste alors actuellement que la supposition émise par Roger (*Presse médicale*, 6 septembre 1911) et que Cesa-Bianchi accepte aussi ; les faits de tachyphylaxie seraient simplement des faits d'augmentation rapide de résistance à un toxique, d'accoutumance rapide. Mais, même en admettant qu'il ne s'agisse là que de phénomènes d'accoutumance, il resterait à expliquer comment se produit celle-ci, par quel mécanisme. Le problème de l'accoutumance, s'il a moins de portée pratique que celui de l'immunité, peut offrir un aussi grand intérêt physiologique.

Appendice. — Dans une de mes notes sur la tachyphylaxie (*C. R. de la Soc. de Biol.*, 28 octobre 1911, LXXI, p. 352[1]), en montrant la signification de ce fait au point de vue de la théorie des sécrétions internes, je rappelais que le véritable critérium d'une telle fonction sécrétoire, c'est la présence d'un produit spécifique dans le sang veineux d'un organe glandulaire, et j'ajoutais : « Faut-il en voir un autre dans le phénomène de tachyphylaxie? et faudrait-il rayer du nombre des glandes à sécrétion interne tous les organes dont les extraits se montrent doués de la propriété tachyphylactisante ? Ce serait, je crois, aller au delà de la signification actuelle du phénomène... Pour le

1. Voy. aussi Champy et Gley, *Ibidem*, 22 juillet 1911, p. 159.

moment, je ferai seulement remarquer qu'il y a lieu de ne pas confondre toxicité générale avec action spécifique, que celle-ci pourrait persister alors que l'action toxique générale serait empêchée et, d'autre part, que les extraits d'organes contiennent à coup sûr des substances qui ne se trouvent pas dans les produits de sécrétion interne. Ce que nous apprennent d'ores et déjà, entre autres choses, les expériences de tachyphylaxie, c'est que, des recherches sur l'action physiologique des extraits organiques, on n'a pas le droit de conclure, comme on a pris trop communément l'habitude de le faire, à la réalité d'une sécrétion interne de ces organes dont les extraits ont été reconnus doués de quelque activité. » Il me semble que Cesa-Bianchi n'interprète pas exactement ma pensée en m'attribuant, d'après ce passage, l'opinion que « les organes qui donnent des extraits actifs, c'est-à-dire toxiques, n'exercent aucune influence fonctionnelle normale sur l'organisme. En d'autres termes, Gley se demande s'il ne conviendrait pas d'effacer du nombre des glandes à sécrétion interne tous les organes dont les extraits sont doués de propriétés tachyphylactiques » (*Revue de Médecine*, 10 juin 1912, p. 498). Ce qui a pu conduire l'auteur italien à cette fausse interprétation, c'est l'emploi que, dans la note citée ci-dessus, je faisais d'une observation de Lambert, Ancel et Bouin, à savoir que les extraits de surrénale ne sont pas tachyphylactisants, alors que les animaux sont parfaitement sensibles à des injections successives d'adrénaline, principe actif des glandes surrénales qui passe normalement dans le sang veineux de ces glandes. Or, Cesa-Bianchi a montré que les extraits de capsules surrénales sont tachyphylactisants. Pour ma part, j'ai seulement dit que Lambert, Ancel et Bouin avaient noté le fait contraire; nulle part, je n'ai dit avoir vérifié leur observation; celle-ci ne me servait donc que d'exemple. Assurément, étant données les expériences contradictoires de Cesa-Bianchi, l'exemple n'était pas heureusement choisi. Mais ce n'est pas une raison suffisante pour me faire dire que le phénomène de tachyphylaxie exclut l'existence d'une fonction de sécrétion interne. On a vu par la citation reproduite plus haut que je n'ai jamais soutenu pareille thèse. Et un peu plus tard (*loc. cit.*, *Arxivs de l'Institut de ciencies*, Barcelona, 1912), j'écrivais : « La tachyphylaxie se produit contre l'action toxique globale des extraits d'organes. Il ne s'agit peut-être dans ce phénomène que d'une immunisation contre l'action coagulante de ces extraits, propriété qui leur est commune à tous... Mais beaucoup d'extraits d'organes, sinon tous, manifestent, outre cette action commune, des actions spéciales, quelques-unes spé-

cifiques. L'extrait de capsules surrénales, par exemple, possède une toxicité dans laquelle intervient son action coagulante et cet extrait est tachyphylactisant[1]; mais l'adrénaline, principe actif de la sécrétion surrénale, ne provoque pas la réaction tachyphylactique, et l'on sait par ailleurs que cette substance joue normalement un rôle important dans la régulation des phénomènes circulatoires. Il se peut que les choses se passent de même pour d'autres organes. L'action toxique générale peut être empêchée, alors que subsisterait telle ou telle action spéciale. Encore faut-il le démontrer et que ces propriétés spéciales peuvent se manifester indépendamment de l'action toxique. On ne doit pas oublier non plus que les extraits d'organes contiennent sûrement des substances, et cela quel que soit leur mode de préparation, qui ne se trouvent pas dans les produits que les organes cèdent au sang veineux. Encore faut-il établir pour chaque extrait cette distinction et chercher d'abord, si possible, si les organes considérés laissent passer dans le sang quelques substances et quelles sont ces substances. » Cette citation et la précédente, ainsi rapprochées, montreront sans doute à Cesa-Bianchi qu'il est arrivé justement à des conclusions analogues à celles que j'ai tirées moi-même des faits de tachyphylaxie. « Vouloir tirer, a-t-il dit, de la manière d'agir des extraits organiques injectés dans les veines, et surtout de leur toxicité ou de leur propriété tachyphylactisante, des indications pour juger de l'existence ou non d'une fonction de sécrétion interne chez les organes expérimentés, me paraît très risqué...

« Si le phénomène de la tachyphylaxie ne peut pas, comme on l'a dit, suffire à exclure l'existence d'une fonction de sécrétion interne, de même la toxicité, ou simplement l'activité des extraits aqueux d'un organe, ne peut pas être considérée, comme on l'a trop souvent fait, comme une preuve de l'existence réelle d'une fonction de sécrétion interne dans cet organe[2], moins encore peut-on attribuer à cette fonction

1. Cesa-Bianchi peut constater par là que, dès le mois de décembre 1911, j'avais adopté sur ce point sa manière de voir, contrairement à celle de Lambert, Ancel et Bouin.

2. « Des recherches sur l'action physiologique des extraits organiques, on n'a pas le droit de conclure, comme on a pris trop communément l'habitude de le faire, à la réalité d'une sécrétion interne de ces organes dont les extraits ont été reconnus doués de quelque activité » (E. Gley, *Soc. de Biol.*, 28 octobre 1911, p. 352). Je ne saurais donc qu'applaudir à ce que dit encore Cesa-Bianchi (*Pathologica*, 1er janvier 1912, III, n° 76 et *Revue de Médecine*, 1912, p. 499) : « La conoscenza dei fatti che siamo venuti esponendo è tale da obligarci a fare le più ampie riserve su tutte le questioni relative alla tossicità e più in generale alla attività degli estratti organici, nei loro rapporti con le funzioni di secrezione interna [La connaissance des faits que je viens d'exposer est telle qu'elle nous force à faire les plus grandes réserves sur toutes les questions qui se rapportent à la toxicité... des extraits organiques dans leurs rapports avec les fonctions de sécrétion

les phénomènes causés par l'injection dans la veine des extraits aqueux des organes particuliers qu'on a expérimentés. En d'autres termes, les résultats obtenus par l'étude physiologique des extraits aqueux d'organes ne peuvent pas encore être mis en rapport avec la fonction de ces organes » (*Revue de Médecine*, 1912, p. 498-499). C'est tout à fait ce que je pense et ce que j'ai soutenu.

interne]. » C'est ce que j'ai fait remarquer de mon côté : « On ne l'ignore pas, bien des médecins et plusieurs physiologistes tendent à accorder aux extraits d'organes, considérés comme substituts de sécrétions internes, une grande importance dans le jeu de la pression artérielle. Toutes les études faites à cet égard ne paraissent-elles pas devoir être revisées à la lumière de la notion nouvelle de tachyphylaxie ? Et il en va de même nécessairement des autres actions reconnues ou attribuées aux divers extraits d'organes » (*Arxivs de l'Institut de ciencies*, 1912). Il est juste de rappeler que telle est aussi l'opinion de H. Roger : « On devra toujours, à l'avenir, tenir compte de ces accoutumances rapides et ne pas trop se hâter d'attribuer aux sécrétions internes un rôle physiologique ou toxique dont on essaye de démontrer la réalité en injectant rapidement dans les veines des extraits organiques trop concentrés » (*Presse médicale*, 6 septembre 1911, p. 715).

Paris. — L. Maretheux, imprimeur, 1, rue Cassette.

JOURNAL

de

Physiologie

et de

Pathologie générale

PUBLIÉ PAR

MM. BOUCHARD et CHAUVEAU

Avec la collaboration de MM.

A. DASTRE et E. GLEY — *POUR LA PHYSIOLOGIE*

J. COURMONT et P.-J. TEISSIER — *POUR LA PATHOLOGIE GÉNÉRALE*

A. DASTRE

DIRECTEUR

EXTRAIT

La teneur en calcium du muscle cardiaque; recherches faites sur le cœur du lapin et sur celui du chien, par MM. E. Gley et A. Richaud.

(Journal de physiologie et de pathologie générale. N° 5. — Septembre 1910.)

PARIS

MASSON ET Cie, ÉDITEURS

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

120, boulevard Saint-Germain (6e)

CONDITIONS DE LA PUBLICATION

Le Journal de Physiologie et de Pathologie générale *paraît tous les deux mois dans le format grand in-8°, avec planches hors texte et figures dans le texte.*

Chaque numéro contient, outre les mémoires originaux, un index bibliographique de 80 à 100 pages comprenant l'analyse des travaux français et étrangers de physiologie et de pathologie générale.

L'année forme un volume de plus de 1200 pages.

PRIX DE L'ABONNEMENT :

Paris : 35 francs. — France et Union postale : 40 francs.

Les auteurs reçoivent gratuitement 50 tirages à part de leurs mémoires. Ils peuvent en faire tirer, **à leurs frais**, 50 exemplaires en sus. Le total de 100 ne peut, en aucun cas, être dépassé.

III

LA TENEUR EN CALCIUM DU MUSCLE CARDIAQUE

RECHERCHES FAITES SUR LE CŒUR DU LAPIN ET SUR CELUI DU CHIEN

Par

E. GLEY et **A. RICHAUD.**

La question du rôle des sels de chaux dans le fonctionnement du cœur a éte posée de la façon la plus intéressante par des travaux récents [1]. Ayant nous-mêmes à étudier un point de cette question, nous avons dû d'abord rechercher quelle est la teneur en chaux du muscle cardiaque.

I

On trouve dans la littérature peu de chiffres sur cette donnée de statique chimique. De plus, ces chiffres sont discordants.

Dans leur livre bien connu : *Physiologie und Pathologie des Mineralstoffwechsels* (Berlin, 1906), A. Albu et Carl Neuberg ne rapportent (p. 17) que ceux de W. von Moraczewski (1897)[2] et ceux de Dennstedt et Rumpf (1902) pour le cœur

[1] H. Busquet et V. Pachon. Inhibition cardiaque et calcium (*C. R. de la Soc. de Biol.*, 1908, LXV, 599 ; — Action empêchante exercée par le citrate neutre de sodium vis-à-vis du chlorure de calcium dans le fonctionnement de l'appareil cardio-inhibiteur (*Ibid.*, 1909, LXVI, 247); — Sur le rôle décalcifiant des citrates. Non identité d'action du citrate et des ferro- et ferri-cyanures de sodium sur le cœur et le nerf vague (*Ibid.*, 1909, LXVI, 285); — Utilisation du calcium minéral et organique dans le fonctionnement de l'appareil cardio-inhibiteur (*Ibid.*, 1909, LXVI, 779; — Le calcium, condition chimique nécessaire de l'inhibition cardiaque (*Journ. de Physiol. et de Pathol. générale*, 1909, XI, 807-821 et 851-866); — La décalcification, processus toxique cardiaque. Toxicité des phosphates neutre et basique de sodium pour le cœur isolé. Son mécanisme décalcifiant (*Ibid.*, 1909, XI, 1025-1034).

[2] Le travail de W. von Moraczewski : Die Mineralbestandtheile der menschlichen Organe, a paru dans la *Z. f. physiol. Chemie*, 1897, XXIII, 483-496. Les analyses de l'auteur ont porté sur neuf cœurs d'hommes ou de femmes morts de pneumonie ou de cancer et un cœur d'homme normal. Voici tous les résultats de ces analyses :

Ca °/o de substance fraîche.	Ca °/o de substance sèche.
0,004	0,024
0,009	0,06
0,067	0,5
0.017	0,12
0,009	0,1
0,001	—
0,005	0,03
0,009	0,04
0,002	0,01
0,007	0,227

Le dernier de ces chiffres seul concerne le cœur normal.

de l'homme, qui oscillent, ceux de W. von Moraczewski, entre 0gr,067 et 0gr,001 Ca et ceux de Dennstedt et Rumpf, entre 0gr,250 et 0gr,024 °/₀ de substance fraîche. Comme matériel d'analyses, les auteurs se sont servis des cœurs d'un assez grand nombre de malades morts de maladies aiguës ou chroniques. — Dans la troisième édition de ses *Anatomische, physiologische und physikalische Daten und Tabellen* (Iéna, 1906), H. Vierordt cite (p. 380) deux des chiffres obtenus par Stœltzner (1899), 0gr,084 CaO °/₀ de substance sèche (dans un cœur d'enfant de 9 semaines) et 0gr,106 CaO °/₀ de substance sèche (cœur d'enfant de 2 ans 1/2) [1].

Aloy a trouvé dans le cœur du chien, pour 100 parties de substance fraîche, 0gr,051 de chaux, dans un cas (cœur de chien pesant 100 gr.) et, dans un autre cas (cœur de chienne pesant 104 gr.), 0gr,054 [2]. Ultérieurement [3], il a encore fait connaître les résultats de deux analyses, opérées l'une sur un chien de 2 ans pesant 10kg,500 et l'autre sur une chienne de 12kg,200 (l'âge n'est pas indiqué); dans le premier cas il a trouvé pour 100 parties de substance fraîche 0gr,0357 et, dans l'autre, 0gr,038 de chaux.

Cinq analyses de cœurs de lapins normaux et une analyse de cœur de chien ont donné à L.-N. Lavrova [4] les résultats suivants :

	CaO °/₀ de substance sèche.
Lapin n° 1	2gr,17
— n° 2	0gr,64
— n° 3	1gr,92
— n° 4	2gr,36
— n° 5	2gr,76
Chien	1gr,20

Les chiffres de Lavrova surprennent et par leur grandeur et par leurs variations. Du premier point l'auteur ne dit mot; quant au second, il n'a pas laissé d'attirer son attention, puisque, dans ses conclusions, on lit :

« Pour ce qui est de la teneur en chaux des organes et des vaisseaux, il faut remarquer que, sous ce rapport, les oscillations observées sont considérables, et cela chez les animaux normaux aussi bien que chez ceux qui avaient reçu, d'une part, l'adrénaline seule et, d'autre part, l'adrénaline combinée avec l'iodure de potassium. Attendu que nous ignorons encore complètement la cause des oscillations indivi-

[1] Les deux autres chiffres que l'on trouve dans le travail de W. Stœltzner (Die Stellung des Kalks in der Pathologie der Rachitis [*Jahrbuch f. Kinderheilkunde u. physische Erziehung*, 1899, L, 268-279]) concernent des cœurs d'enfants rachitiques, âgés l'un de 13 mois et l'autre de 1 an et 10 mois. Dans ces cœurs Stœltzner a trouvé 0gr,076 et 0gr,055 °/₀ de substance sèche.

Rapportés à 100 parties de substance fraîche, les chiffres obtenus par Stœltzner sont les suivants :

Numéro 1. — 0gr,014 } cœurs d'enfants normaux.
Numéro 2. — 0gr,023 }
Numéro 3. — 0gr,018 } cœurs d'enfants rachitiques.
Numéro 4. — 0gr,010 }

[2] J. Aloy. Recherches sur la répartition et le rôle du calcium et du magnésium chez les êtres vivants (*Thèse de doctorat en médecine*, Toulouse, 1897).

[3] J. Aloy. Sur la répartition du calcium et du magnésium dans l'organisme du chien (*C. R. de la Soc. de Biologie*, 31 mai 1902, LIV, 604).

[4] L.-N. Lavrova. Contribution à l'action de l'iode sur les processus pathologiques expérimentaux provoqués par l'adrénaline dans les vaisseaux sanguins (*Arch. des sc. biologiques*, Saint-Pétersbourg, XIII, 211-242, 1908).

duelles dans la teneur en chaux des organes et des tissus chez les lapins, il nous est assez malaisé de comparer les uns aux autres aussi bien les chiffres obtenus directement dans chacune des expériences que ceux qui correspondent aux groupes composés de toute une série d'animaux soumis à l'expérience. Nous avons tâché de prendre, pour les différents groupes, des animaux à poids uniforme, pour être à même de faire abstraction de l'influence exercée par l'âge des animaux. Cependant, malgré toutes les précautions prises, les résultats obtenus n'étaient pas toujours comparables. Il est nécessaire de noter sans tarder le *résultat inattendu* [1] que nous avons obtenu quant à la teneur en chaux des tissus et des organes des animaux normaux suivant l'âge, soit le poids du corps, à savoir, le dosage de la chaux a démontré que *les tissus et les organes des animaux jeunes absolument normaux sont, en général, plus riches en chaux que ceux des animaux adultes, dont le poids du corps est plus élevé* » (*loc. cit.*, p. 237-238).

C'est là, en effet, il faut le reconnaître, un résultat assez inattendu, mais sur lequel nous n'insisterons pas, car il n'entre pas dans le cadre de nos observations.

Il convient au contraire de remarquer la grandeur exceptionnelle des chiffres obtenus par Lavrova, desquels il ressort que, à admettre sans plus leur exactitude, le tissu cardiaque se révélerait comme étant d'une minéralisation extraordinaire.

II

L'examen du procédé de dosage employé s'impose par conséquent. Ce sera l'occasion d'étudier le dosage du calcium dans les tissus animaux.

Voici le procédé de Lavrova, tel qu'elle le décrit (*loc. cit.*, p. 219) :

« Les organes des animaux sacrifiés ou morts spontanément furent, après examen macroscopique, essuyés au papier buvard et pesés et ensuite repesés après dessiccation à 110° C. jusqu'à un poids constant; enfin chaque organe ou une partie définie de chaque organe était, après fragmentation, fondu avec un mélange de carbonate et d'azotate de potasse pour détruire les substances organiques. L'alliage, dissous dans l'acide chlorhydrique, fut acidulé (!) par l'acide acétique : c'est de cette solution que la chaux était précipitée par *l'oxalate de chaux* (sic). Ce dernier resté sur un filtre préalablement pesé, fut lavé, desséché jusqu'à obtenir un poids constant et pesé alors.

« Pour éviter les erreurs en deçà ou au delà qui se seraient glissées si j'avais brûlé les petites quantités d'oxalate de chaux ainsi obtenu, je me suis contentée de peser le précipité d'oxalate de chaux, sans le brûler pour l'obtention de CaO; ce dernier était évalué par calcul d'après le poids déterminé d'oxalate de chaux; le résultat était exprimé en proportions centésimales. »

Il est à peine besoin de faire remarquer que le procédé, appliqué tel quel, ne peut que conduire à des résultats qu'il est impossible d'accepter.

Le procédé employé par Aloy (*thèse* citée) a consisté à précipiter la chaux en liqueur acétique à l'état d'oxalate par l'oxalate d'ammoniaque, après addition préalable d'une quantité suffisante de chlorhydrate d'ammoniaque pour

[1] Ce n'est pas l'auteur qui souligne ces mots.

empêcher la précipitation de la magnésie[1]. L'oxalate séché, puis incinéré, était humecté par quelques gouttes d'acide sulfurique et le calcium dosé à l'état de sulfate. Il suffit, pour avoir la quantité de chaux, de multiplier le poids trouvé par 0,411.

C'est là un procédé classique pour le dosage de la chaux, et qui donne d'excellents résultats quand le calcium ne se trouve qu'en présence des autres terres ou des alcalis. Mais tel n'est pas le cas dans les solutions provenant de la dissolution chlorhydrique des cendres obtenues par la calcination des tissus animaux. Ces tissus sont, en effet, riches en acide phosphorique et en fer. Et de fait, quand on neutralise (par AzH^3) une telle solution pour la transformer ultérieurement en liqueur acétique, on observe qu'il se forme un précipité persistant bien avant la neutralisation complète de la liqueur, à un moment où celle-ci est encore très acide. Ce précipité est à coup sûr constitué essentiellement par du phosphate de fer; toutefois nous avons pu nous assurer que, bien que formé en liqueur très chlorhydrique, il contient un peu de chaux. D'autre part, si l'on examine la liqueur séparée de ce premier précipité, on constate qu'elle contient encore beaucoup de fer et, si l'on continue à ajouter de l'ammoniaque, on voit se former de nouveau un précipité de phosphate de fer, précipité qui renferme encore du calcium. En somme, le précipité qui se forme par neutralisation graduelle de la liqueur chlorhydrique primitive au moyen de l'ammoniaque, paraît entraîner du calcium, dont la quantité va en croissant au fur et à mesure qu'on se rapproche de la neutralité de la liqueur. Si, au moment où la liqueur n'est plus que très légèrement chlorhydrique, on ajoute de l'acétate de soude de manière à passer en liqueur acétique, on ne parvient naturellement pas à redissoudre le précipité qui s'était formé en liqueur chlorhydrique; on est donc obligé de filtrer une dernière fois et, dans ces conditions, on peut s'assurer que le précipité séparé de la liqueur acétique retient encore du calcium et que la liqueur retient un peu de fer. On peut, il est vrai, essayer de récupérer le calcium entraîné en quelque sorte mécaniquement par le précipité gélatineux de phosphate de fer. Pour cela il faut laver avec soin ce précipité au moyen d'eau légèrement acétique, ajouter les eaux de lavage à la liqueur séparée du précipité, redissoudre enfin le précipité en solution chlorhydrique, recommencer pour cette solution la série des opérations primitives. En lavant et reprenant ainsi deux ou trois fois le précipité de phosphate de fer, il semble qu'on parvienne à le débarrasser à peu près complètement de la petite quantité de chaux qu'il avait entraîné. Mais ces lavages et ces redissolutions successifs d'un abondant précipité gélatineux constituent, si l'on veut les faire soigneusement, une opération qui exige un temps considérable. Bref, on se trouve là en présence d'un cas analytique des plus complexes : dosage d'une très faible quantité de calcium en présence d'une quantité relativement énorme d'acide phosphorique et de fer et l'on peut, croyons-nous, considérer que dans un pareil cas la méthode de dosage du calcium à l'état d'oxalate ne donne que des résultats tout à fait incertains. Quoi qu'il en soit, même par cette méthode, lorsqu'on l'applique avec soin et correctement, on n'obtient jamais avec le tissu

[1] En réalité, comme on opère ici en solution fortement chlorhydrique, solution qu'on neutralise par l'ammoniaque pour passer ensuite en liqueur acétique, il est inutile d'ajouter à la liqueur du chlorhydrate d'ammoniaque.

cardiaque des chiffres de même grandeur que ceux qui ont été publiés par L.-N. Lavrova.

Il est une autre méthode de dosage qui, dans le cas particulier, apparaît comme plus appropriée au dosage du calcium; c'est la méthode de dosage à l'état de sulfate, en milieu alcoolique. C'est cette méthode qui a été employée par Hugounenq [1], dans son travail sur la statique des éléments minéraux chez le fœtus humain, pour séparer la chaux du fer. Ce procédé n'est cependant pas non plus d'une rigueur absolue, parce que le sulfate de calcium qui se forme en liqueur chlorhydro-alcoolique entraîne toujours un peu de phosphate de fer, et une quantité d'autant plus grande que la liqueur est plus alcoolique. Cette méthode nous a cependant paru susceptible d'une grande rigueur, car il est assez facile de se débarrasser de l'acide phosphorique et du fer entraînés par le sulfate de chaux ou précipités en même temps que ce corps : il suffit en effet de dessécher le précipité et de le fondre avec le mélange des carbonates alcalins. On lave soigneusement le mélange fondu et refroidi de manière à enlever les phosphates et les sulfates alcalins formés ainsi que les carbonates alcalins en excès, on dissout le résidu dans HCl et, dans cette nouvelle liqueur, on peut doser le calcium, soit à l'état de sulfate, soit à l'état d'oxalate. Par ce procédé, on trouve toujours des chiffres un peu plus élevés que par le premier, mais très inférieurs à ceux de L.-N. Lavrova.

III

Nous pouvons maintenant présenter quelques résultats analytiques que nous avons obtenus.

I. — Dosage du calcium dans le muscle cardiaque du lapin.

On part de 240 cœurs de lapin pesant ensemble, après nettoyage, lavage et essuyage convenables, 1 260 gr. Ces cœurs sont hachés et on obtient de la sorte 1 230 gr. de pulpe. On fait trois lots, A, B, C, de 410 gr. chacun, qu'on place dans des capsules de porcelaine et porte à l'étuve à 110°.

Après 3 jours de séjour à l'étuve, on pèse de nouveau les capsules pour déterminer approximativement la perte en eau. On trouve, en rapportant cette quantité à 100 gr. de substance :

	H^2O perdue %.
A	79,26
B	79,40
C	79,28

On peut donc admettre que le tissu cardiaque du lapin renferme environ 80 % d'eau.

Opérations faites sur A. — On calcine au-dessus d'un bec de Bunsen à couronne, à la plus basse température possible et jusqu'à ce qu'il ne se dégage plus sensiblement de vapeurs. On obtient ainsi 15 gr. d'un charbon poreux et friable dont on achève la combustion au four à moufle, à la température du rouge sombre. On reprend les cendres par H^2O acidulée avec quantité suffi-

[1] *Journ. de pharm. et de chimie*, 6e série, t. IX (15 juin 1899).

sante d'acide chlorhydrique. On sépare les traces de charbon qui restent; on évapore de nouveau à siccité; on reprend par 60 c. c. environ d'eau et q. s. HCl pour obtenir une dissolution parfaite. C'est avec cette première solution que l'on fait les essais qualitatifs qui nous ont conduits aux observations exposées précédemment.

Opérations faites sur B. — Mêmes opérations préliminaires que sur A : dessiccation, carbonisation, calcination, dissolution dans HCl étendu. La liqueur chlorhydrique est additionnée d'ammoniaque jusqu'à neutralisation presque complète; on ajoute de l'acétate de soude pour passer en liqueur acétique; on laisse déposer et décante. Le précipité est lavé à plusieurs reprises par décantation; toutes les eaux de lavage sont réunies à la liqueur primitivement séparée du précipité. Celui-ci est redissous dans HCl étendu et on recommence une première, puis une seconde fois les mêmes opérations. Finalement toutes les liqueurs calciques sont réunies, ramenées par évaporation au bain-marie au volume de 50 c. c. et c'est dans la liqueur ainsi obtenue qu'on précipite la chaux à l'état d'oxalate. Cet oxalate convenablement lavé est recueilli sur un filtre et séché. On sépare le filtre du précipité. Le filtre est brûlé en prenant les précautions d'usage; le précipité est calciné dans le même creuset préalablement taré. L'augmentation de poids du creuset donne le poids de chaux CaO. On trouve :

$$p\ CaO = 0^{gr},0515.$$

C'est la quantité de chaux contenue dans 410 gr. de muscle cardiaque frais. Le calcul donne pour 100 gr. de muscle cardiaque :

$$p = 0^{gr},0125\ CaO.$$

Opérations faites sur C. — Mêmes opérations préliminaires que pour A et B. La liqueur chlorhydrique (50 c. c.), après neutralisation partielle, insuffisante pour amener la production d'un précipité persistant, est additionnée de SO^4H^2 (en excès supposé), puis de 100 c. c. d'alcool à 90°. On abandonne au repos pendant plusieurs jours; on lave le précipité, par décantation avec un mélange de 2 parties alcool et 1 p. eau distillée; on recueille finalement le précipité sur un filtre. Le tout est desséché; on sépare le précipité du filtre; on incinère ce dernier, on ajoute une goutte SO^4H^2 pour transformer en sulfate ce qui a pu être réduit en sulfure par le charbon du filtre. Dans le creuset refroidi on ajoute le précipité; on chauffe, puis on laisse refroidir sous la cloche à SO^4H^2. On pèse et on trouve :

$$p\ SO^4Ca = 0^{gr},350.$$

En multipliant ce chiffre par 0,411 on trouve 0,143. 410 gr. de muscle cardiaque renferment donc 0^{gr},143 CaO, d'où l'on tire : CaO °/₀ = 0,348. Si l'on veut exprimer le résultat en calcium Ca il suffit de multiplier par le coefficient 0,714, ce qui donne :

$$Ca\ \%_0 = 0,0248.$$

Mais il est facile de s'assurer que le sulfate de calcium obtenu dans les conditions que nous venons de dire n'est pas absolument pur. Si, en effet, on le chauffe au rouge avec trois ou quatre fois son poids d'un mélange de carbonate de soude et de potasse, et qu'on lave la masse fondue et refroidie jus-

qu'à ce que les eaux de lavage ne précipitent plus par $BaCl^2$, on observe que ces eaux de lavage renferment de l'acide phosphorique. Il convient donc de redoser la chaux dans le résidu obtenu par lavage du mélange fondu. On redissout donc ce résidu dans le moins possible de HCl étendu, on neutralise par AzH^3, sépare le précipité (Fe^2O^3) et dose la chaux par l'oxalate d'ammoniaque en milieu acétique. Dans ces conditions, on trouve pour 100 gr. de muscle cardiaque :

$$CaO\ \% = 0^{gr},021$$
$$\text{ou } Ca\ \% = 0^{gr},014.$$

Enfin une dernière analyse a porté sur 171 cœurs de lapins pesant ensemble 895 gr. Nous avons ici exclusivement employé la méthode de dosage par précipitation à l'état de sulfate en milieu chlorhydro-alcoolique et transformation ultérieure du sulfate en carbonate et nouvelle précipitation à l'état d'oxalate. Nous avons trouvé :

$$CaO = 0^{gr},0278$$
$$\text{d'où } Ca = 0^{gr}0192.$$

II. — Dosage du calcium dans le muscle cardiaque du chien.

Le cœur du chien a été soumis aux mêmes opérations que celui du lapin. Il nous suffira par conséquent de faire connaître les résultats obtenus, qui furent les suivants, dans une première analyse :

$$CaO\ \% = 0^{gr},033$$
$$\text{ou } Ca\ \% = 0^{gr}023.$$

Une autre analyse a porté sur un lot de 6 cœurs de chiens pesant ensemble 570 gr. La méthode employée dans ce cas a été celle qui a servi dans la dernière analyse, ci-dessus mentionnée, des cœurs de lapins. Nous avons trouvé :

$$CaO\ \% = 0^{gr}037$$
$$\text{d'où } Ca\ \% = 0,0264.$$

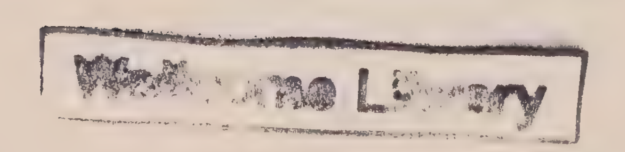
Il résulte en somme de nos analyses que la quantité de calcium contenue dans le muscle cardiaque du chien et du lapin est très faible, puisqu'elle paraît osciller entre $0^{gr},010$ et $0^{gr},025$ % de muscle frais.

IV

On peut résumer en un tableau, de manière à ce qu'ils soient aisément consultés, les résultats numériques que nous venons de présenter :

ESPÈCE ANIMALE	AUTEURS	CaO pour 100 de substance fraiche et calcul en Ca	CaO pour 100 de substance sèche et calcul en Ca	OBSERVATIONS
Homme...	W. von Moraczewski.	CaO = 0,0698 en Ca = 0,007	CaO = 0,3178 en Ca = 0,227	
Enfants...	Stœltzner...........	CaO = 0,014 en Ca = 0,0099	CaO = 0,084 en Ca = 0,059	Enfant de 9 semaines.
		CaO = 0,023 en Ca = 0,0164	CaO = 0,106 en Ca = 0,0756	Enfant de 2 ans 1/2.
	Aloy...............	CaO = 0,051 en Ca = 0,0364		Un cœur de chien.
		CaO = 0,054 en Ca = 0,0385		Un cœur de chienne.
		CaO = 0,0357 en Ca = 0,0254		Un cœur de chien de 2 ans.
		CaO = 0,038 en Ca = 0,0271		Un cœur de chienne
Chien (1)..	Gley et Richaud.....	CaO = 0,033 en Ca = 0,023		Moyenne de 2 cœurs.
		CaO = 0,037 en Ca = 0,0264		Moyenne de 6 cœurs.
Lapin (1)..	Gley et Richaud.....	CaO = 0,0125 en Ca = 0,0089		Moyenne de 80 cœurs.
		CaO = 0,0348 en Ca = 0,0248		Moyenne de 80 cœurs.
		CaO = 0,0278 en Ca = 0,0192		Moyenne de 170 cœurs.

[1] Nous avons vu pour quelles raisons il était prudent de ne pas accepter les chiffres de Lavrova. Aussi ne figurent-ils pas dans ce tableau.



La Syphilis, *Expérimentation*, *Microbiologie*, *Diagnostic*, par C. Levaditi, assistant à l'Institut Pasteur, et J. Roché, ancien interne des hôpitaux, avec une préface de M. le professeur Metchnikoff. 1 vol. in-8° de vi-396 pages, avec 59 figures dans le texte et 2 planches hors texte en couleurs, broché. . . . . 12 fr.

Les Anaérobies, par M. Jungano et A. Distaso, de l'Institut Pasteur, avec une préface de M. le professeur Metchnikoff. 1 vol. in-8°, de xii-228 pages, avec 58 figures dans le texte, broché . . . . . . 5 fr.

Manuel de Pathologie interne, par G. Dieulafoy, professeur de Clinique médicale de la Faculté de médecine de Paris, médecin de l'Hôtel-Dieu, membre de l'Académie de médecine. *Quinzième édition, entièrement refondue et considérablement augmentée.* 4 vol. in-16 de 4200 pages, avec figures en noir et en couleurs, cartonnés à l'anglaise, tranches rouges. . . . . 32 fr.

Manuel des Maladies des Reins et des Capsules surrénales, sous la direction de MM. G.-M. Debove, doyen de la Faculté de médecine de Paris, membre de l'Académie de médecine, Ch. Achard, professeur agrégé à la Faculté, médecin des hôpitaux, et J. Castaigne, chef de laboratoire à la Faculté, médaille d'or des hôpitaux, par MM. J. Castaigne, E. Feuillié, A. Lavenant, M. Loeper, R. Oppenheim, F. Rathery. 1 vol. in-8°, avec figures dans le texte. . . . . 14 fr.

Manuel des Maladies du Tube digestif, sous la direction de G.-M. Debove, Ch. Achard, J. Castaigne.

Tome I. *Bouche*, *Pharynx*, *Œsophage*, *Estomac*, par G. Paisseau, F. Rathery, Ch. Roux. 1 vol. grand in-8° de 725 pages, avec figures dans le texte . . . . 14 fr.

Tome II. *Intestin*, *Péritoine*, *Glandes salivaires*, *Pancréas*, par M. Loeper, Ch. Esmonet, X. Gouraud, L.-G. Simon, L. Boidin, F. Rathery. 1 vol. grand in-8° de 808 pages, avec 119 figures dans le texte. . . . . 14 fr.

Traité de Physiologie, par J.-P. Morat, professeur à l'Université de Lyon, et Maurice Doyon, professeur adjoint à la Faculté de médecine de Lyon. 5 vol. gr. in-8°, avec nombr. fig. *En souscription* . 60 fr.

I. **Fonctions élémentaires : prolégomènes, contraction, sécrétion, milieu intérieur** . . . . 15 fr.

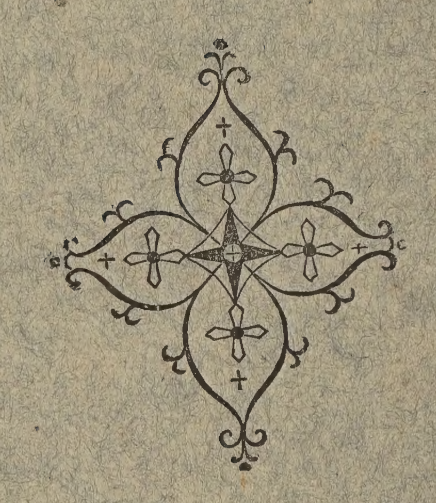
II. **Fonctions d'innervation**, avec 263 fig. en noir et en couleurs . 15 fr.

III. **Fonctions de nutrition : circulation, calorification**, avec 173 figures en noir et en couleurs. . . . . 12 fr.

IV. **Fonctions de nutrition** (*suite et fin*) : **respiration, excrétion, digestion, absorption**, avec 167 figures en noir et en couleurs . . . . 12 fr.

V. **Relation et reproduction** (*sous presse*).

Paris. — L. Maretheux, imprimeur, 1, rue Cassette.



Paris. — L. MARETHEUX, imp., 1, r. Cassette.